



Anticorps anti-récepteur NMDA dans les premiers épisodes psychotiques

Emmanuel Le Guen

► To cite this version:

Emmanuel Le Guen. Anticorps anti-récepteur NMDA dans les premiers épisodes psychotiques. Médecine humaine et pathologie. 2014. <dumas-01134111>

HAL Id: dumas-01134111

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01134111>

Submitted on 22 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N°114

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Anticorps anti-récepteur NMDA dans les premiers
épisodes psychotiques

Présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2014

Par

LE GUEN, Emmanuel
Né le 13 mars 1984 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Hamdani, Nora

Jury :

Mme Le Professeur Leboyer, Marion Président
Mme Le Professeur Henry, Chantal Membre
M. Le Professeur Pelissolo, Antoine Membre
M. Le Professeur Schürhoff, Franck Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Je remercie en premier lieu madame le Dr Nora Hamdani qui a accepté de diriger cette thèse, a confirmé mon gout pour la clinique en psychiatrie et avec qui j'ai eu un grand plaisir à travailler. Je remercie également madame le Pr Marion Leboyer qui m'a donné l'envie de faire de la recherche en psychiatrie, en me donnant l'opportunité de travailler sur un sujet translationnel aussi passionnant que celui-ci. Un grand merci à toutes les deux, pour leur confiance et leurs conseils prodigués tout au long de cet internat et je l'espère encore pour les prochaines années à venir.

Je remercie bien sur les Pr Chantal Henry, Antoine Pelissolo et Franck Schürhoff pour leur participation à ce jury mais également pour leur sympathie, leurs conseils et la grande pédagogie dont ils ont fait preuve dans leurs enseignements.

Concernant ce travail, je tiens également à remercier, le Dr Ryad Tamouza et le Pr Honnorat ainsi que leurs équipes de recherche respectives qui m'ont accueillies chaleureusement au cours de mon année de Master 2, me permettant de me familiariser avec le monde de la recherche et le travail de paillasse, tout en redécouvrant avec plaisir des disciplines comme l'immunologie ou la neurologie. Je remercie le Dr Andrei Szoke, pour m'avoir confié les données issues de cette étude et guidé dans leur interprétation. Une mention particulière à Aroldo Dargel, José Oliveira, Corentin Rabu, ainsi qu'à tous les autres pionniers de l'immunopsychiatrie. Je remercie Loïc Leguennec pour les cours de neuro-anatomie, et neurologie qu'il a bien voulu me donner et ce depuis notre externat. Puisse les neurosciences te retrouver sans catécholamine !

Je remercie les équipes médicales et paramédicales des différents services de psychiatrie adulte et de pédopsychiatrie où j'ai pu acquérir, au cours de mon internat, des compétences cliniques qui seront primordiales à mon exercice futur de psychiatre. De façon plus générale, je suis gré à l'ensemble des services hospitaliers, au sein desquels j'ai pu confronter mes connaissances théoriques et ma curiosité scientifique à l'exercice pratique de la médecine somatique ou psychiatrique, dans le but constamment renouvelé d'apporter une aide aux patients et à leur entourage.

Je remercie mes collègues coexternes, cointernes, comasterants, futurs co-chefs qui ont arpentés avec moi cette route longue et sinueuse des études médicales avec un humour et une aménité si constante. Je remercie enfin mes parents, ma sœur, mon frère, son fils et Lysa pour leur présence, leur patience et leur soutien passé, actuel, et futur.

Table des matières

I-	Introduction.....	5
1-	Préambule	5
2-	Les premiers épisodes psychotiques : définition et prévalence	6
3-	L'hypothèse immuno-inflammatoire dans les psychoses	8
3.1	Les infections	9
3.2	Place de l'immuno-génétique	11
3.3	Altérations des réponses immuno-inflammatoires et auto-immunité	12
3.4	Effets des traitements.....	16
3.4.1	Effets anti-infectieux et immunologiques des traitements psychotropes	16
3.4.2	Effets psychotropes des traitements anti-infectieux et immunologiques	16
4-	Hypofonctionnement du récepteur NMDA dans la schizophrénie	17
4.1	Récepteur NMDA – Généralités	18
4.2	Hypothèse dopaminergique et glutamatergique dans les psychoses	23
4.3	Hypothèses pré-synaptiques	25
4.4	Hypothèses post-synaptiques	26
4.5	Acide kynurénique : modulateur immunitaire du système glutamatergique .	29
II-	Anticorps anti-récepteur NMDA : revue de la littérature	35
1-	Encéphalites limbiques à anticorps anti-récepteur NMDA	36
1.1	Historique	36
1.2	Clinique	41
1.2.1	Epidémiologie	41
1.2.2	Terrain	42
1.2.3	Présentation syndromique habituelle	42
1.2.4	Formes atypiques ou formes frustres.....	44
1.2.5	Examens complémentaires.....	45
1.2.6	Méthodes de détection des anticorps anti-récepteur NMDA.....	46
1.2.7	Traitement.....	48
1.2.8	Pronostic.....	48
1.3	Physiopathologie	49
1.3.1	Mécanismes et causes de la rupture de tolérance aux molécules du soi	49
1.3.2	Site de production, accessibilité au système nerveux central	50
1.3.3	Epitopes cibles et effets pathogènes des anticorps	53
2-	Anticorps anti-récepteur NMDA en population psychiatrique	57

2.1 Etudes dans la schizophrénie.....	57
2.2 Autres troubles psychiatriques	59
III- Etude	63
1- Hypothèses et objectifs.....	63
2- Matériel et méthodes	64
2.1 Population d'étude.....	64
2.2 Evaluation clinique.....	66
2.3 Détection des anticorps anti-NMDA-R.....	67
2.4 Dosage des cytokines	67
2.5 Détection des auto-anticorps « périphériques »	68
2.6 Détermination des sérologies infectieuses	69
2.7 Analyses statistiques	69
3- Résultats.....	69
3.1 Auto-anticorps anti-NMDA-R	69
3.2 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques.....	70
3.3 Cytokines sériques	72
3.4 Auto-anticorps « périphériques ».....	73
3.5 Sérologies infectieuses.....	73
IV- Discussion	76
V- Conclusion.....	87
VI- Bibliographie.....	88
VII- Annexes	104
1- <i>Annexe 1 : Test NMDAr en cell-based assay sur cellules vivantes</i>	104
2- <i>Annexe 2 : Maladies auto-immunes et auto-anticorps « périphériques ».....</i>	105

I- Introduction

1- Préambule

L'objectif de ce travail de thèse est de discuter des arguments qui tendent à démontrer le rôle pathogène des auto-anticorps anti-récepteur glutamatergique NMDA dans certaines schizophrénies d'origine dysimmunitaire, particulièrement lors des premiers épisodes.

Dans cette *introduction*, nous verrons que l'étude des premiers épisodes psychotiques (PEP) qui représentent un enjeu majeur de santé publique, pourrait permettre d'identifier des marqueurs biologiques pertinents d'un point de vue étiopathogénique dans une pathologie encore mal comprise. Nous reverrons également les données de la littérature en faveur du rôle de dysfonctions immuno-inflammatoires en particulier auto-immunes, et d'un hypofonctionnement du récepteur glutamatergique NMDA (NMDA-R) dans la physiopathologie des troubles psychotiques.

Dans une deuxième partie (« *Anticorps anti-récepteur NMDA : revue de la littérature* »), nous résumerons les connaissances cliniques actuelles concernant les encéphalites limbiques (EL) à anticorps anti-récepteur NMDA (anti-NMDA-R) et présenterons les études ayant permis de découvrir et d'affirmer le caractère pathogène de ces anticorps (Ac) dans ce syndrome spécifique. Nous exposerons également les résultats des premières études ayant recherché ces Ac en population psychiatrique qui confirme leur présence dans le sérum de certains patients psychotiques présumant d'un effet pathogène.

Dans une troisième partie (« *Etude* »), nous évaluerons la séroprévalence des auto-Ac anti-NMDA-R dans un échantillon de 40 sujets présentant un premier épisode de psychose et chercherons à caractériser sur le plan sociodémographique, clinique et

biologique (marqueurs infectieux, auto-immuns, inflammatoires) les individus qui en sont porteurs.

Enfin, dans la discussion nous évoquerons les questions étiologiques, diagnostiques et thérapeutiques que soulève la présence de ces Ac chez nos patients schizophrènes, et ferons des suggestions pour les futures recherches portant sur ce marqueur biologique.

2- Les premiers épisodes psychotiques : définition et prévalence

Les troubles psychotiques ont pour caractéristique commune la présence de symptômes psychotiques : idées délirantes et hallucinations. Ils correspondent, d'un point de vue catégoriel, aux diagnostics de schizophrénies et troubles apparentés (trouble schizophréniforme, trouble psychotique bref, trouble schizo-affectif et troubles délirants), et aux troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques (troubles bipolaires et dépressions unipolaires). Ces troubles mentaux sévères sont fréquents (prévalence vie entière de 0,3-0,7% pour la schizophrénie et 1,4% pour les troubles bipolaires selon le DSM-5) et débutent chez des sujets jeunes en devenant entraînant des conséquences dévastatrices sur leur vie future. En effet, ces troubles sont à l'origine de nombreuses comorbidités et d'une surmortalité à la fois psychiatrique et somatique, mais également d'un handicap majeur compte-tenu des conséquences familiales, sociales et professionnelles qui altèrent la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes (1). Ces maladies sont complexes et les connaissances portant sur leur étiopathogénie étant encore aujourd'hui insuffisantes, leur traitement reste symptomatique.

Les études et les experts s'accordent sur le fait qu'elles résultent de l'action conjointe de facteurs de risque génétiques et environnementaux. Toutefois, malgré une héritabilité génétique forte des schizophrénies et des troubles bipolaires, les études en

généétique n'ont pas réussi à élucider les mécanismes sous-jacents à la maladie, montrant une hétérogénéité importante, des facteurs génétique à effets faibles et des résultats disparates. Des facteurs environnementaux biologiques, ou psychosociaux ont été associés au risque de développer la maladie mais leur contribution exacte dans l'apparition de ces maladies reste peu claire (2).

Des arguments cliniques, épidémiologiques, et biologiques suggèrent que certains facteurs de risque génétiques sont partagés par la schizophrénie, les troubles bipolaires et la dépression unipolaire alors que les facteurs environnementaux semblent plus spécifiques (3,4). La question de la distinction Kraepelinienne des deux troubles reste donc d'actualité, et certains plaident pour l'abandon de ce modèle dichotomique en faveur d'une classification plus proche des variations phénotypiques observées et des mécanismes biologiques qui sous-tendraient la notion de troubles psychotiques (5). De plus, les études épidémiologiques et cliniques suggèrent que les premiers épisodes de dépression psychotique semblent bien plus proches de ceux des psychoses majeures que nous ne l'avions suspecté (6). L'absence de validité biologique des classifications diagnostiques standardisées telles que le DSM-IV ou l'ICD10 a donc conduit à préconiser des approches, se focalisant sur des comportements ou des signes cliniques pathologiques, indépendamment de la catégorie diagnostique. Ainsi, l'étude des premiers épisodes de psychose (PEP) est un exemple d'approche transnosographique.

Lorsque la durée de la période sans traitement spécifique (« duration of untreated psychosis ») qui fait suite aux symptômes initiaux est longue, elle est associée à une symptomatologie plus sévère à court comme à long terme : symptômes positifs et négatifs plus marqués, taux de rechute plus important, délai avant obtention d'une rémission plus long ; ainsi qu'à un moins bon pronostic sur le plan fonctionnel (7). Aussi, il existe ainsi un besoin urgent de développer des marqueurs biologiques

spécifiques, permettant de déterminer les individus qui pourraient bénéficier au mieux, de traitements à une phase très précoce de la maladie (8).

L'amélioration de la symptomatologie à long terme grâce à un traitement antipsychotique, serait due à un effet neuroprotecteur vis-à-vis de processus neurodégénératifs ou neurotoxiques (9). Par analogie avec certaines pathologies somatiques chroniques comme les maladies cardiovasculaires ou les maladies auto-immunes, les processus morbides impliqués dans les troubles psychotiques pourraient précéder de plusieurs années l'émergence des symptômes cliniques. Ces processus et les marqueurs biologiques qui les révèlent, sont susceptibles de disparaître au cours de l'histoire naturelle de la maladie ou d'être modifiés par les traitements médicamenteux. Le développement de ces marqueurs dans les PEP, pourrait également permettre de mieux relier ces symptômes aspécifiques à leur origine physiopathologique et de proposer des traitements plus proches de leur étiologie. La recherche de marqueurs biologiques chez les PEP, apparaît donc primordiale d'un point de vue diagnostique, thérapeutique et pronostique. Parmi les marqueurs-candidats, les Ac anti-synaptiques et plus particulièrement les auto-Ac anti-NMDA-R semblent particulièrement intéressants puisqu'ils pourraient jouer un rôle étiopathogénique majeur dans certains cas de psychose.

3- L'hypothèse immuno-inflammatoire dans les psychoses

L'hypothèse de l'existence dans les troubles psychotiques de dysfonctions immuno-inflammatoires en particulier auto-immunes déclenchées par des événements infectieux connaît depuis une dizaine d'années un regain d'intérêt. Effectivement, il existe un nombre considérable d'éléments qui tendent à replacer le système immunitaire et ses interactions avec le système nerveux central (SNC) au centre des mécanismes potentiellement en cause dans les troubles psychotiques.

3.1 Les infections

Il existe de nombreuses infections du SNC au cours desquelles il n'est pas rare d'observer des symptômes psychotiques, l'apparition de symptômes neurologiques permet généralement le diagnostic mais en leur absence, le diagnostic n'est parfois établi qu'à l'autopsie. Les agents infectieux en cause sont des bactéries de type spirochète (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*), des virus (*Herpesviridae*, influenza, rougeole, rubéole), des rétrovirus (HIV, rétrovirus endogènes humains, BDV) et des parasites (*Toxoplasma gondii*). Il semble cependant peu probable que ces agents, qui sont pour certains endémiques ou quasiment éradiqués grâce à la vaccination, soient responsables d'un grand nombre de cas de schizophrénie ou de psychose qui sont des maladies ubiquitaires dont les taux d'incidence restent constants (10).

Plusieurs données épidémiologiques argumentent pourtant en faveur du rôle de ces agents infectieux dans les troubles psychotiques. Des facteurs de risque environnementaux comme la saisonnalité des naissances (hiver-printemps), l'exposition aux pandémies grippales, les complications obstétricales, la malnutrition, l'urbanité, le surpeuplement des logements, la présence d'animaux domestiques ou la migration peuvent être mis en lien plus ou moins directement, avec l'action d'agents pathogènes ou la réaction du système immunitaire qui y fait face (11–13). De plus, plusieurs travaux basés sur de larges cohortes de naissance et des registres obstétricaux, ont pu incriminer des agents infectieux viraux (influenza, HSV₂, CMV, rubéole), parasitaires (*Toxoplasma gondii*), ou des infections bactériennes (infections urinaires, génitales) qui contractés pendant la grossesse ou en période périnatale augmentent le risque de trouble psychotique pour la descendance (14,15). Les modèles animaux d'activation immunitaire maternelle, montrent des modifications comportementales, neurochimiques ou neurophysiologiques compatibles avec celles

d'autres modèles murins de schizophrénie (16). Chez les patients schizophrènes et bipolaires, on retrouve une séroprévalence accrue d'Ac contre ces agents pathogènes (17–19). De plus, ces stigmates infectieux ont été à plusieurs reprises associés à des déficits cognitifs ou marqueurs neuro-anatomiques retrouvés dans les troubles psychotiques (20–24). Enfin, plusieurs gènes impliqués dans la schizophrénie jouent un rôle direct dans le cycle de réplication de ces pathogènes ou dans les défenses immunitaire de l'hôte (25). Toutefois, il est peu probable que ces pathogènes agissent directement sur le cerveau, mais il existe vraisemblablement des mécanismes plus complexes impliquant les réponses immunitaires maternelles au cours de la grossesse, et celles de l'individu plus tard au cours de son développement.

Une des hypothèses testées par notre équipe est celle de la réactivation de rétrovirus endogènes par des agents infectieux. Nous avons ainsi pu mettre en évidence et répliquer une association entre la famille de rétrovirus endogène humain « HERV type W » et les psychoses (26,27). Les HERV (Human Endogenous Retroviruses) se situent à la croisée des facteurs génétiques et environnementaux : ils sont de fait, des composants de notre génome (8% du génome humain) mais peuvent être réactivés et se répliquer au gré d'infections récentes (grippe, toxoplasmose, HSV₁, CMV). Cette réplication à un stade précoce de la vie et plus tard lors de réinfections, est associée à la synthèse des protéines d'enveloppe de ces rétrovirus (Env) qui est à la fois neurotoxique et pro-inflammatoire, et leur intégration dans le génome pourrait altérer la régulation d'un gène adjacent (28). Cette protéine d'enveloppe HERV-W ENV stimule une cascade pro-inflammatoire à travers la voie de signalisation du récepteur TLR4 (Toll Like Receptor 4, un récepteur clé de l'immunité innée), ayant un effet neurotoxique potentiellement responsable du déclin cognitif progressif observé dans les psychoses.

3.2 Place de l'immuno-génétique

De nombreux gènes du système immunitaire semblent être impliqués dans l'étiopathogénie des troubles psychotiques. Plusieurs maladies infectieuses ou auto-immunes sont associées à la présence de certains haplotypes des gènes du CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité). De façon similaire, plusieurs études d'association pangénomiques dans la schizophrénie et le trouble bipolaire ont révélé une association avec plusieurs loci situés sur le bras court du chromosome 6 qui porte les gènes du CMH (29,30). De plus des études post-mortem montrent une modification de l'expression du CMH de classe I chez les patients schizophrènes (31–33). Alors que le rôle du CMH est bien établi dans les maladies auto-immunes et l'inflammation, ses potentiels effets sur l'intégrité et les fonctions du SNC commencent à être découverts. Les neurones, les astrocytes et la microglie expriment les molécules du CMH de classe I et cette expression est régulée de façon dynamique au cours du développement. Les molécules du CMH de classe 1 jouent donc un rôle pivot dans le développement et le maintien de l'intégrité structurelle du SNC (34). Ces molécules interviennent également dans les mécanismes de plasticité synaptique à long terme ou long term potentiation (LTP) en modulant le fonctionnement du NMDA-R et le trafic des récepteurs AMPA (AMPA-R) induit par son activation (35). Plusieurs autres gènes appartenant au répertoire des réponses immunitaires innées ou adaptatives ont été associés au risque de troubles psychotiques. Pour exemple, le polymorphisme -308G/A du promoteur du gène du facteur de nécrose tissulaire TNF- α , une cytokine proinflammatoire (36), ou encore le polymorphisme -2518G/A du promoteur du gène de MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) une chimiokine, ont été associés aux troubles bipolaires et aux schizophrénies (37,38).

Notre équipe a récemment étudié plusieurs polymorphismes au sein du gène du Toll-like receptor 4 (TLR4), dans les troubles bipolaires. Ce récepteur est un pivot central

de la réponse immunitaire innée qu'il initie, après avoir reconnu des motifs moléculaires associés à différents pathogènes (*Toxoplasma gondii*, HERV-W et d'autres virus, ainsi que le lipopolysaccharide issu des bactéries GRAM négatif). Le polymorphisme de son promoteur rs1927914 A est associé dans sa forme homozygote aux troubles bipolaires, et aboutit sur le plan fonctionnel à une moindre expression du récepteur (39). Au sein des gènes du CMH, le HLA-G joue un rôle majeur dans la modulation des réponses immunitaires par ses propriétés immunosuppressives et tolérogéniques. Un polymorphisme consistant en l'insertion/délétion de 14 paires de base dans la région 3'UTR du gène HLA-G a été étudié dans les troubles bipolaires. L'allèle correspondant à une expression plus importante de la molécule et donc à un effet immunosuppresseur majoré, est plus fréquent chez les sujets bipolaires (40). Ces résultats, conjointement avec ceux portant sur TLR4, semble suggérer qu'il existe une diminution de la réponse anti-infectieuse chez les sujets bipolaires.

3.3 Altérations des réponses immuno-inflammatoires et auto-immunité

Les troubles psychotiques sont associés à un plus grand risque de pathologies somatiques telles que les maladies cardiovasculaires, les troubles métaboliques (diabète, dyslipidémie, obésité) ou les maladies auto-immunes. Cette association était considérée jusqu'alors comme principalement liée aux mauvaises habitudes de vie ou conditions socioéconomiques des patients ainsi qu'aux effets indésirables des traitements antipsychotiques. Néanmoins, l'existence de telles anomalies chez des sujets jeunes naïfs de tout traitement et la persistance de ces associations après le contrôle des facteurs confondants précédents, soulèvent la question de mécanismes physiopathologiques communs (41,42) et tend à faire considérer les troubles psychotiques comme une composante d'une maladie inflammatoire systémique (43). Par exemple, on retrouve dans les troubles psychotiques des anomalies de protéines de la phase aigüe de l'inflammation (dont la CRP : C-Reactive Protein) (44–47).

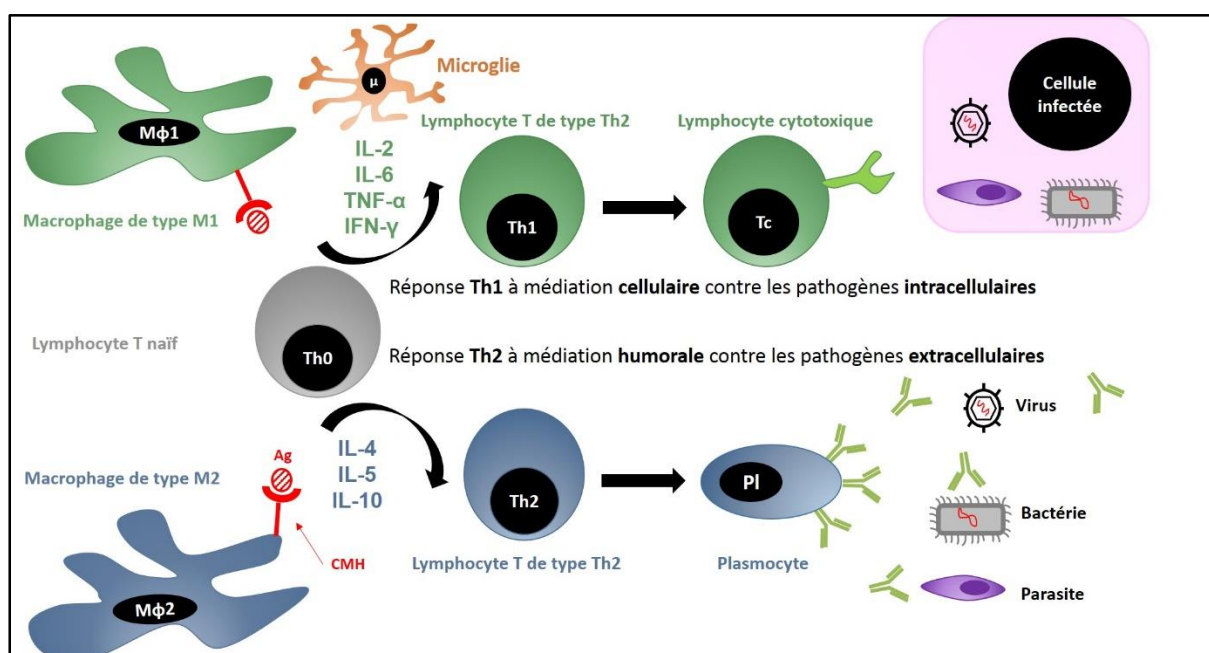
Différentes méta-analyses montrent une élévation de cytokines pro ou anti-inflammatoires, dans le sérum comme dans le liquide céphalo-rachidien des patients, faisant suggérer aux auteurs qu'elles puissent être considérées comme marqueur-trait de la maladie ou marqueur-état des épisodes (48,49). Il existe également en périphérie ou au niveau du système nerveux central, des anomalies de différentes cellules du système immunitaire : lymphocytes (50,51) et cellules de la lignée monocyttaire dont la microglie (52,53). Les cellules microgliales sont les cellules résidentes du système immunitaire au sein du SNC, elles y assurent une fonction de veille immunitaire et régulent l'élagage synaptique au cours du développement (54). En réponse aux agressions du SNC (stress, inflammation périphérique) ces cellules s'activent et prolifèrent, acquérant un phénotype délétère responsable de dommages neuronaux via la production de cytokines proinflammatoires, l'activation de la NO synthase ou la libération de glutamate (55).

Les cytokines sont des messagers chimiques de la communication intercellulaire fabriquées par les cellules immunitaires, les cellules gliales et les neurones. Sur le plan fonctionnel on distingue les cytokines proinflammatoires impliquées dans les réponses immunitaires adaptatives à médiation cellulaire (Th1) dirigées contre les antigènes intracellulaires c'est-à-dire les bactéries intracellulaires et les virus, des cytokines anti-inflammatoires impliquées dans les réponses immunitaires adaptatives à médiation humorale (Th2) dirigées contre les antigènes extracellulaires c'est-à-dire les parasites extracellulaires ou comme dans les réactions allergiques (en **Figure 1**). Les cytokines Th1 : l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6 le TNF- α et l'IFN- γ proinflammatoires sont sécrétées principalement par la microglie activée, les lymphocytes Th1 et les monocytes/macrophages de phénotype M1. Les cytokines Th2 : L'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10 anti-inflammatoires sont produites par les astrocytes, les lymphocytes Th2 et T regs,

et les monocytes/macrophages de phénotype M2. Plusieurs hypothèses ont été postulées pour décrire les anomalies cytokiniques présentes dans les psychoses :

- Théorie macrophage–lymphocyte T : où les cytokines proinflammatoires Th1 sécrétés par ces cellules activées chroniquement sont les principaux médiateurs responsables de la maladie (56).
- Théorie de l'hyperpolarisation Th2 : où il existerait un déséquilibre des réponses immunitaires à médiation cellulaire (Th1) vers celles à médiation humorale (Th2) (57).
- Théorie microgliale : où la microglie activée sécréterait des cytokines proinflammatoires et des radicaux libres neurotoxiques (58).

Figure 1 – Réponses immunitaires adaptatives



Ces résultats prouvent l'existence de phénomènes inflammatoires à bas bruit et de mécanismes compensatoires associés dans les troubles psychotiques. Néanmoins leur interprétation reste complexe, compte tenu de la prise en compte insuffisante de facteurs confondants (âge, sexe, tabagisme, effets des traitements, niveau socio-

économique ou ethnicité), de la diversité des paramètres étudiés, pris le plus souvent indépendamment les uns des autres, et enfin de la complexité des mécanismes immuns à leur origine.

Il existe de nombreux arguments en faveur d'une rupture de la tolérance aux molécules du soi dans les troubles psychotiques, comme en témoigne la présence accrue d'auto-Ac systémiques (Ac antinucléaires, Ac anti-DNA, Ac anti-cardiolipin...) ou spécifique d'organe (anti-thyroperoxydase, anti-gliadine A) (59). Les maladies auto-immunes résultent d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux, dont les infections et les facteurs de stress psycho-sociaux. Il existe deux approches pour discuter du caractère auto-immun d'une pathologie. L'approche directe qui consiste en l'identification d'un auto-Ac spécifique d'un antigène et ayant une signification pathogène comme dans la myasthénie (Ac anti-AchR : anti-récepteur de l'acétylcholine) ou la maladie de Basedow (Ac anti-récepteur de la TSH). L'approche indirecte, utilisée dans la majorité des cas, repose sur l'association à certains haplotypes du CMH, la survenue d'autres maladies auto-immunes chez les apparentés, la réponse aux traitements immunosuppresseurs, des altérations de la production de cytokines et la mise en évidence d'un auto-Ac non spécifique d'organe dont les titres varient avec la symptomatologie (60). Des symptômes psychotiques sont observables dans de nombreuses pathologies auto-immunes pouvant affecter le SNC (Lupus systémique, Hashimoto, maladie cœliaque, SAPL, SEP...). En outre, il existe une incidence accrue de diverses maladies auto-immunes affectant ou non le SNC, chez les patients psychotiques et leurs apparentés (61). Ainsi, l'hypothèse de processus auto-immuns jouant un rôle étiopathogénique central dans certains cas de psychoses semble donc valide au regard des critères précédents. Les mécanismes physiopathologiques en cause pourraient être médiés par l'action d'Ac dirigés contre le SNC comme cela a été signalé dès les années 1930 (62).

3.4 Effets des traitements

3.4.1 Effets anti-infectieux et immunologiques des traitements psychotropes

Les hypothèses monoaminergiques qui restent les théories pharmacodynamiques dominantes semblent montrer leurs limites pour expliquer la large gamme d'effets biologiques induits par les psychotropes. La chlorpromazine, le premier antipsychotique, fut initialement produite par une firme pharmaceutique qui recherchait un nouvel antihelminthique, et ses propriétés antiparasitaires furent découvertes avant son action sur le système dopaminergique (63). Alors que les mécanismes d'action précis de plusieurs thymorégulateurs ou antipsychotiques n'ont pu être clairement élucidés, plusieurs de ces traitements semblent posséder une action anti-infectieuse ou anti-inflammatoire. La fluphénazine, une autre phénothiazine, possède l'activité anti-toxoplasmique la plus forte, mais cet effet n'est pas spécifique de cette classe de neuroleptiques puisque d'autres antipsychotiques comme le zuclopenthixol, un dérivé du thioxanthène, inhibent la réplication in vitro de *Toxoplasma gondii* (64–66). Plusieurs de ces neuroleptiques ou le lithium possèdent également une activité antivirale notamment anti-herpétique (67,68). De plus, il est clairement établi que les traitements psychotropes ont des propriétés inhibitrices sur la production in vitro de diverses cytokines (69,70) et pourraient limiter l'activation de la microglie (71,72). Enfin rappelons que les neuroleptiques sont générateurs de faux-positifs dans les tests de détection des Ac anti-phospholipides ou anti-nucléaires.

3.4.2 Effets psychotropes des traitements anti-infectieux et immunologiques

Les effets thymiques et psychotomimétiques de certains traitement immunologiques : anti-inflammatoires stéroïdiens, anti-TNF α , IFN- α , antituberculeux (isoniazide, iproniazide) sont connus depuis de nombreuses années (73–77). L'utilisation de traitement plus proche des mécanismes étiopathogéniques en cause semble primordiale dans des maladies aussi hétérogènes d'un point de vue étiologique que

les psychoses. Les traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs apparaissent comme des stratégies thérapeutiques viables dans certains cas de psychoses compte tenu de la présence de dysfonctions immuno-inflammatoires potentiellement responsables des troubles. De nombreux essais thérapeutiques portant sur l'utilisation de traitements anti-inflammatoires en traitement adjuvant comme l'aspirine (anti-COX1 et inhibiteur de la production des prostaglandines et thromboxanes), le celecoxib (un anti-COX2), la minocycline (un antibiotique tétracyclique inhibant l'activation microgliale), le N-acetylcystéine (un antioxydant) ont été réalisés en psychiatrie. Plusieurs d'entre eux semblent montrer un rapport bénéfices/risques satisfaisant avec une efficacité plus marquée sur les symptômes cognitifs et négatifs (78,79). De plus ces traitements seraient plus efficaces lors des premiers épisodes et perdraient de leur efficacité après plusieurs années d'évolution de la maladie (80). L'utilisation de traitements immunosuppresseurs semble plus controversée compte tenu des effets secondaires potentiels (risques infectieux, cancérogènes) néanmoins plusieurs auteurs soulignent la nécessité d'essais thérapeutiques comme traitement d'appoint dans certains cas de psychose résistants (81). L'infliximab (un Ac monoclonal anti-TNF α) semble être efficace sur les symptômes dépressifs dans les formes résistantes associées à des perturbations inflammatoires comme une élévation de la CRP (82). De plus, la présence d'un premier épisode psychotique associé à des auto-Ac anti-NMDA-R, guérit par immunothérapie signalée par Zandi, fournit peut être le premier exemple de traitement étiologique d'une psychose dysimmunitaire (83).

4- Hypofonctionnement du récepteur NMDA dans la schizophrénie

Les données récentes de la recherche suggèrent en outre des dysfonctionnements dopaminergiques connus, un hypofonctionnement du NMDA-R chez les sujets

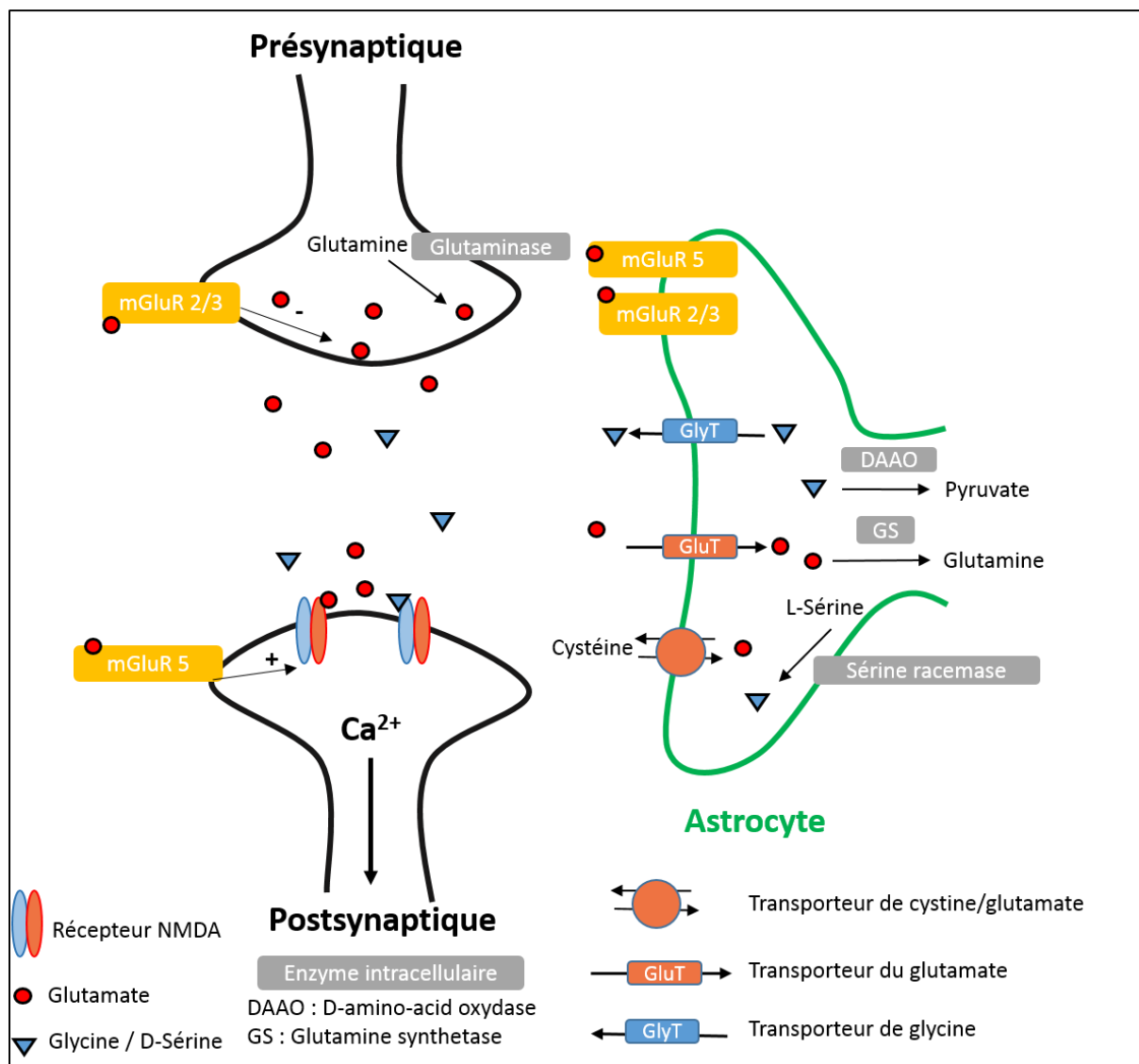
schizophrènes. Cette hypothèse est particulièrement intéressante pour notre propos puisque les anomalies des réponses immunitaires précédemment décrites pourraient participer plus ou moins directement aux mécanismes physiopathologiques altérant le fonctionnement de ce récepteur.

4.1 Récepteur NMDA – Généralités

Le système glutamatergique, qui reste le système en neurotransmetteurs le plus complexe au sein du SNC, a fait l'objet de nombreuses études au cours des vingt dernières années. Le NMDA-R est capable de traduire des patterns d'activité neuronale en modification synaptique fonctionnelle et structurelle à long terme qui sous-tendent les mécanismes de plasticité synaptique, et les capacités cognitives de haut niveau. Il semble impliqué dans la physiopathologie et représenter une cible thérapeutique dans plusieurs affections neurologiques (maladie d'Alzheimer, Parkinson, Sclérose latérale amyotrophique, Epilepsie...) et psychiatriques (Schizophrénie, Dépression et Trouble bipolaire) (84).

Le glutamate est un acide aminé non essentiel qui constitue le principal neurotransmetteur excitateur du SNC, son action est contrebalancée par l'action du GABA (acide γ -aminobutyrique) neurotransmetteur inhibiteur, dont il est un des précurseurs (via l'action de la glutamatic acid decarboxylase : GAD). Dans le SNC, il est produit par plusieurs types cellulaires mais principalement par les cellules pyramidales qui sont responsables de cette neurotransmission excitatrice et potentiellement neurotoxique (phénomène d'excitotoxicité) sous le contrôle inhibitoire de neurones GABA-ergiques. Dans les neurones glutamatergiques, le glutamate est synthétisé au niveau des mitochondries à partir de l' α -cétoglutarate issu du cycle de Krebs (par la transaminase) ou de la glutamine (par la glutaminase), puis stocké dans des vésicules. Lorsqu'un potentiel d'action arrive au niveau du neurone présynaptique il est libéré dans la synapse par exocytose.

Figure 2 - Synapse glutamatergique



Sur la membrane post-synaptique le glutamate agit au niveau de récepteurs ionotropiques nommés selon leur agoniste préférentiel AMPA (*acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique*), NMDA (*N-méthyl-D-aspartate*), Kaïnate ou de récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G (mGluR1 à 8). Enfin il faut considérer la synapse glutamatergique comme une synapse tripartite incluant le neurone présynaptique, le neurone postsynaptique ainsi que les cellules gliales comme les astrocytes qui recapture le glutamate libéré dans la fente synaptique et le transforme en glutamine (via l'action de la glutamine synthetase) (**Figure 2**).

Le NMDA-R est un canal cationique perméable essentiellement aux ions Ca^{2+} , mais également Na^+ et K^+ . Il est exprimé préférentiellement au niveau de la membrane post-synaptique mais également pré et extrasynaptique des neurones ou encore sur de nombreuses cellules gliales comme les oligodendrocytes dont il stimule la croissance. Il s'agit d'un hétéro-tétramère constitué de deux sous-unités GluN1 obligatoires (NR1) et de deux sous-unités GluN2 (NR2) le plus souvent, plus rarement GluN3 (NR3).

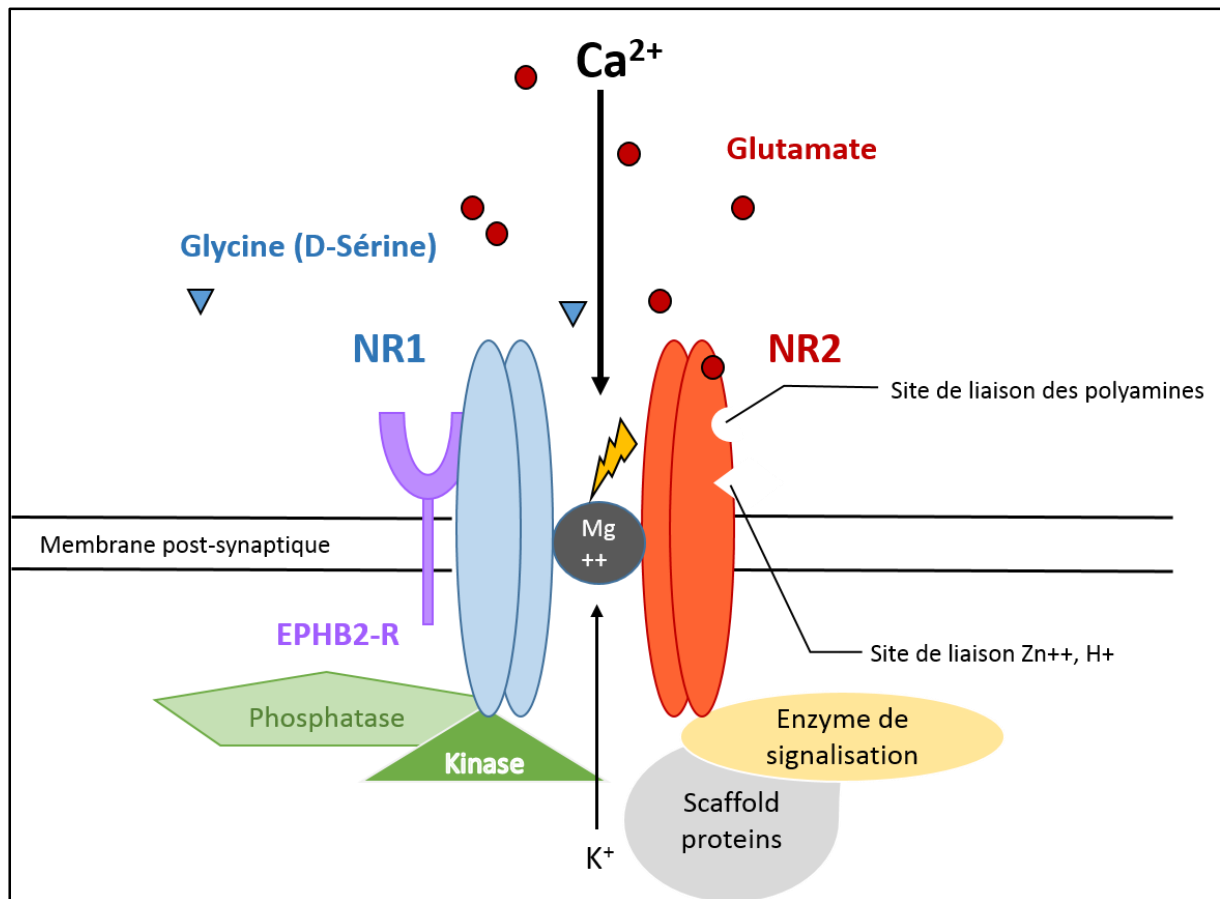
La sous-unité GluN1 est codée par le gène GRIN1 qui produit par épissage alternatif, huit sous-types différents (GluN1-1a à GluN1-4a et GluN1-1b à GluN1-4b). Son expression est ubiquitaire dans le cerveau et constante au cours de la vie, elle porte le site de fixation du co-agoniste : la glycine. Le glutamate se fixe lui sur les sous-unités GluN2 et GluN3. Il existe quatre sous-types différents de sous-unité GluN2 (GluN2A à GluN2D), codés par quatre gènes (GRIN2A à GRIN2D) et deux sous-types de sous-unité GluN3 (GluN3A et GluN3B), codés par deux gènes (GRIN3A et GRIN3B). Chez l'adulte, les sous-unités NR2A et NR2B sont majoritaires au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral suggérant un rôle central dans la fonction et la plasticité synaptique. On observe au cours du développement, un switch en faveur de l'expression des sous-unités GluN2A et au détriment des sous-unités GluN2B qu'on ne retrouve progressivement plus qu'au niveau du cortex cérébral et de GluN2D qui ne persiste qu'à de faibles concentrations dans le diencephale et le mésencéphale. Les sous-unités GluN2C sont d'expression tardive au cours du développement et restent confinées dans le cervelet et le bulbe olfactif. Il existe une grande hétérogénéité dans la composition en sous-unité des NMDA-R déterminant, avec une expression anatomique différentielle, des propriétés fonctionnelles extrêmement variées.

La diversité en sous-unités GluN2 est un déterminant majeur de cette hétérogénéité fonctionnelle des récepteurs dont elle contrôle une grande partie des propriétés électrophysiologiques (conductance, perméabilité au Ca^{2+} et sensibilité au Mg^{2+}),

pharmacodynamiques et biophysiques (85). Au sein d'un même récepteur, on retrouve le plus souvent deux isoformes identiques de GluN1 mais les deux autres sous-unités peuvent être identiques ou différentes déterminant des récepteurs dits di-hétéromériques ou tri-hétéromériques. Dans le cortex cérébral et l'hippocampe les NMDA-R majoritaires sont constitués de deux sous-unités GluN1 plus deux sous-unités GluN2A et/ou GluN2B, les récepteurs contenant des sous-unités GluN2A étant surreprésentés sur la membrane post-synaptique.

Le NMDA-R, décrit en **Figure 3**, possède plusieurs caractéristiques qui le distinguent des autres récepteurs ionotropiques glutamatergiques et lui confèrent des propriétés électrophysiologiques et pharmacodynamiques singulières (86). Il est à la fois voltage et ligand-dépendant puisque son ouverture requiert une dépolarisation membranaire préalable permettant l'expulsion de l'ion Mg^{2+} qui bloque le canal à l'état basal. Son activation nécessite ensuite la fixation du glutamate sur la sous-unité GluN2 ou GluN3 et également d'un co-agoniste : la glycine (ou la D-Sérine) sur la sous-unité GluN1. Il présente une forte perméabilité au calcium qui est un médiateur d'effets cellulaires à la fois ioniques et métaboliques jouant un rôle majeur dans les mécanismes de potentialisation et dépression synaptique à long terme nécessaire à la mémoire et aux apprentissages. Outre la glycine et la D-Sérine, de nombreux composants endogènes agissent sur des sites de liaison spécifiques comme modulateurs allostériques de ce récepteur : Zn^{2+} , polyamines, glutathion, H^+ . De plus, de nombreuses substances pharmacologiques (exogènes) inhibent le fonctionnement du NMDA-R (kétamine, PCP, amantadine, mémantine, felbamate, dextrométhorphan, pregnenolone...), il s'agit d'antagonistes compétitifs (se fixant sur le site de liaison du glutamate ou de la glycine), de molécules bloquant le pore du canal (site de fixation dans le canal ionique) ou de modulateurs allostériques (non compétitifs) du NMDA-R (autres sites de fixation extracellulaires) (84).

Figure 3 - Récepteur glutamatergique NMDA



De plus, il présente une cinétique lente liée à un décrochage lent du glutamate de son site de fixation. Cette cinétique lente conjointement à son caractère voltage et ligand-dépendant, le rend plus sensible aux décharges synaptiques en bouffées qu'à celles isolées, lui conférant des capacités synaptiques d'intégration, de filtrage et de sélection de l'information essentielles dans plusieurs processus cognitifs et sensoriels.

Les sous-unités du récepteur possèdent de longues extrémités C-terminales (627 AA pour NR2A et 105 pour NR1) leur permettant d'interagir avec de nombreux partenaires intracellulaires contenant des domaines de liaison PDZ. La fixation du glutamate entraîne l'activation de kinases (CaMKII), phosphatases, et d'autres enzymes de signalisation permettant la LTP (87). Lors de sa synthèse, le NMDA-R est associé dès le réticulum endoplasmique et le réseau trans-Golgi, par les extrémités C-terminales de NR2A/B à des protéines d'échafaudage synaptique (PSD-95, SAP102) puis

adressé avec elles à la membrane post-synaptique (88). Ces interactions ne sont pas spécifiques puisque le canal potassique voltage-dépendant Kv1.3 qui est présent sur l'ensemble de l'arbre dendritique ou les récepteurs dopaminergiques, se fixent aux mêmes protéines d'échafaudage contenant des domaines de liaison PDZ que les récepteurs NMDA (89).

Cependant peu de partenaires extracellulaires directs du NMDA-R ont été identifiés. Le NMDA-R est adressé à la membrane plasmique par exocytose et internalisé par endocytose. La distribution de surface et le contenu synaptique en NMDA-R dépend largement de sa diffusion latérale le long de la membrane plasmique. Il est également régulé par le récepteur synaptique de type tyrosine-kinase EPHB2-R qui permet la formation d'amas de NMDA-R et leur ancrage synaptique en interagissant avec l'extrémité N-terminale de la sous-unité GluN1(90).

4.2 Hypothèse dopaminergique et glutamatergique dans les psychoses

Bien que la théorie dopaminergique reste l'hypothèse neurobiologique dominante, il existe un nombre croissant de preuves d'un hypofonctionnement des NMDA-R dans la schizophrénie. L'hypothèse d'une hyperdopaminergie fut évoquée à partir de l'observation des effets cliniques et biologiques d'un anesthésique dissociatif : la chlorpromazine (antagoniste D2) chez les patients psychotiques dans les années 1950, comme de ceux des amphétamines (augmentation de la sécrétion présynaptique, inhibition de la mono amine oxydase de type A : MAO-A et inhibition de la recapture de la dopamine) chez les sujets sains. L'hypothèse d'un hypofonctionnement du NMDA-R quant à elle, résulte dans la découverte des effets psychotomimétiques d'un autre anesthésique dissociatif la kétamine ou de la phencyclidine (PCP) une drogue utilisée à des fins récréatives.

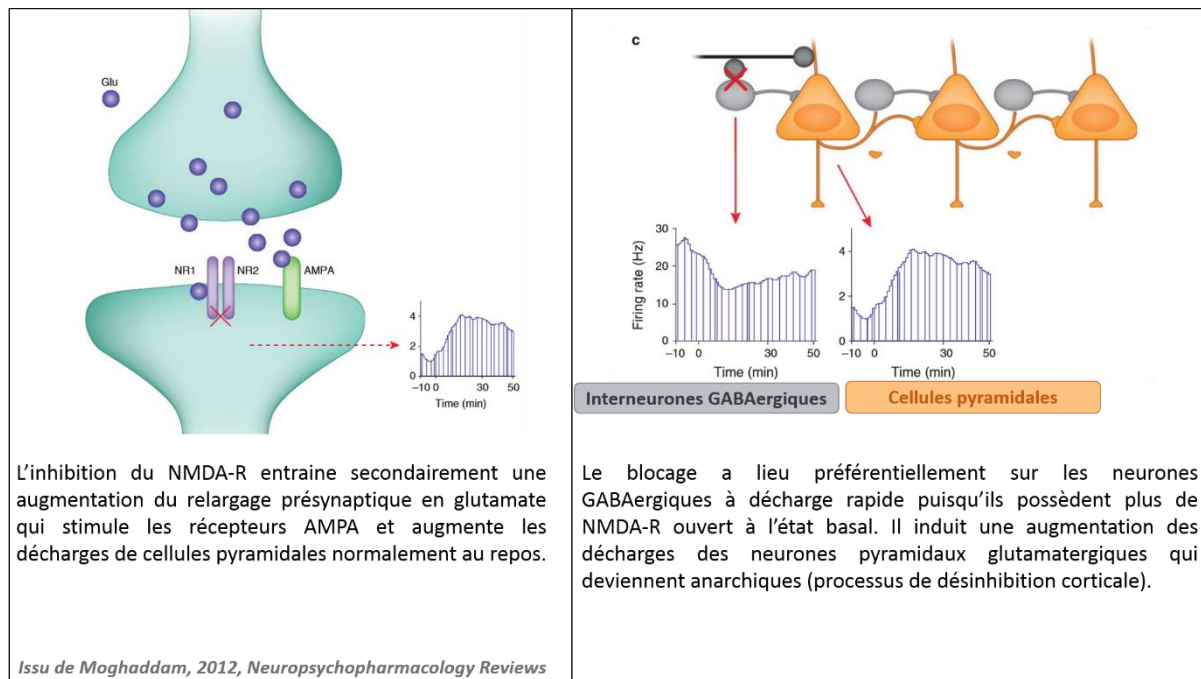
Le modèle glutamatergique, en comparaison avec le modèle dopaminergique, permet d'expliquer non seulement la survenue des symptômes positifs (délires, hallucinations)

mais également des symptômes négatifs (mutisme, aboulie, avolition, athymhormie, apathie et alogie), cognitifs, dissociatifs (trouble de la pensée, trouble du langage, ambivalence, catatonie) ou des déficits sensoriels (auditifs et visuels) retrouvés dans la schizophrénie (91). Sur le plan thérapeutique, les traitements antagonistes dopaminergiques D2 ou agoniste partiels, restent peu efficaces sur les symptômes négatifs et cognitifs qui sont pourtant des facteurs prédictifs majeurs sur le plan fonctionnel. Les mécanismes pharmacodynamiques multiples sous-tendant l'efficacité de la clozapine (antipsychotique le plus efficace) pourrait également comprendre un effet agoniste sur le système NMDA-R/Glycine, puisque cette molécule réduit l'hyperactivité neuronale ou les modifications comportementales induites par la PCP chez l'animal, ou bloque les transporteurs de glycine de type A.

De plus, l'hypofonctionnement du NMDA-R serait responsable de l'hyperactivité dopaminergique : au niveau du striatum et du cortex frontal, la libération présynaptique de dopamine est sous le contrôle inhibiteur de neurones GABAergiques, eux-mêmes activés par les NMDA-R.

L'activité des neurones pyramidaux du néocortex et de l'hippocampe est également sous le contrôle inhibiteur d'interneurones GABAergiques qui possèdent un seuil d'activation plus faible que celui des neurones pyramidaux. Cet état de dépolarisation relative des interneurones GABAergiques est associé à un nombre plus important de NMDA-R (voltage-dépendant) ouverts, les rendant plus vulnérables aux effets des antagonistes. Ces antagonistes du NMDA-R agissent donc préférentiellement sur ces interneurones diminuant les transmissions GABAergiques inhibitrices responsable de l'hyperdopaminergie et d'une décharge excessive et désorganisée des neurones pyramidaux glutamatergiques (processus de désinhibition corticale décrits dans la **Figure 4**) alors inaptes à répondre de manière efficace aux stimuli afférents et de transmettre de façon coordonnée les activités neuronales aux régions sous-corticales.

Figure 4 - Antagonisme du NMDA-R et phénomène de désinhibition corticale



Les études récentes que nous allons présenter dans les parties suivantes tendent à démontrer que la dysfonction ou la dysrégulation du NMDA-R représente un mécanisme physiopathologique central dans les schizophrénies et résulte de l'interaction de nombreux facteurs étiologiques génétiques et environnementaux (91).

4.3 Hypothèses pré-synaptiques

Plusieurs mécanismes seuls ou combinés, impliquant le NMDA-R lui-même situé sur la membrane post-synaptique (anomalies intrinsèques), ou d'autres acteurs de la transmission glutamatergique (anomalies extrinsèques) situés sur le versant astrocytaire, pré ou post-synaptique, peuvent expliquer le dysfonctionnement glutamatergique retrouvé dans les troubles psychotiques. Certains auteurs ont proposé initialement l'hypothèse d'une diminution globale du tonus glutamatergique dans les troubles psychotiques devant la découverte d'une diminution de la concentration en glutamate dans le LCR des patients (92,93), mais ces résultats n'ont pu être répliqués suggérant des mécanismes plus complexes. De fait, au cours des vingt dernières années, les études ont démontré un hypofonctionnement initial du

NMDA-R responsable secondairement d'une augmentation du relargage présynaptique du glutamate et de l'activation excessive des récepteurs ionotropiques de type AMPA. Ces résultats pourraient fournir plusieurs nouvelles stratégies et cibles pharmacologiques dans les psychoses visant une diminution des effets induits par l'inhibition du NMDA-R. Sur le versant présynaptique, il s'agit des inhibiteurs de la glutaminase (enzyme de synthèse du glutamate) ou des agonistes glutamatergiques mGluR 2/3 (réduction la libération présynaptique du glutamate) qui diminuent tous les deux, les modifications comportementales chez la souris comme les troubles cognitifs chez l'homme induits par l'administration de PCP ou de kétamine. Les agonistes mGluR2/3 semblent montrer une efficacité comparable aux antipsychotiques atypiques mais il existe une atténuation des effets avec le temps et les études doivent confirmer son efficacité et un profil de tolérance satisfaisant (94,95).

4.4 Hypothèses post-synaptiques

Il existe des anomalies intrinsèques du NMDA-R portant sur la structure des sous-unités ou leur combinaison au sein du récepteur, mais aussi des altérations de ses partenaires intracellulaires (enzymes de signalisation, protéines du cytosquelette et d'échafaudage synaptique) ou d'enzymes impliqués dans le métabolisme de la glycine, de la D-sérine et d'autres modulateurs allostériques positifs du NMDA-R (glutathion, N-acétyl-cystéine) (91).

Ainsi, certains polymorphismes génétiques de la sous-unité GluN1 (gène GRIN1) (96) ou GluN2B (gène GRIN2B) (97–99) semblent être plus fréquents dans la schizophrénie, ayant comme conséquence potentielle des modifications de l'expression ou de la fonction du NMDA-R. Les études post-mortem dans la schizophrénie révèlent au niveau post-transcriptionnel (ARNm) et protéique, des modifications variables selon la région cérébrale et la sous-unité étudiée, en comparaison aux sujets contrôles (100). Mais ces variations sont le plus souvent

modestes, indiquant des mécanismes plus complexes et l'atteinte d'autres acteurs de la transmission glutamatergique NMDA. Dans la schizophrénie, on retrouve des anomalies des protéines post-synaptiques impliquées dans la transmission glutamatergique et dopaminergique, et qui sont normalement associés aux extrémités C-terminales des sous-unités du NMDA-R. Il s'agit par exemple des protéines PSD : PSD-95, SAP-102, Homer, ou Shank (100,101).

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe plusieurs modulateurs allostériques du NMDA-R, et les nombreuses enzymes du métabolisme de ces substances endogènes pourraient fournir tout autant de cibles thérapeutiques pour améliorer le fonctionnement du NMDA-R.

La glycine est synthétisée dans le cerveau par la serine hydroxy méthyl transférase (SHMT), et sa concentration synaptique est également régulée par la présence sur la membrane astrocytaire de transporteurs de la glycine (GlyT1). Bien qu'il existe peu d'arguments en faveur d'une altération majeure des enzymes du métabolisme de la glycine, l'inhibition de GlyT1 représente une cible thérapeutique intéressante et plusieurs essais cliniques ont étudié l'effet de molécules inhibitrices de GlyT1 (91). Parmi tous les effets pharmacologiques de la clozapine, celle-ci pourrait inhiber les transporteurs de la glycine de type A (102). La Sarcosine, un acide aminé naturel inhibant également le transport de la glycine utilisée comme traitement adjuvant est significativement plus efficace que la D-Sérine ou le placebo sur le score total de la PANSS (positive and negative severity scale), de la SANS (scale for the assessment of negative symptoms) et de la GAF (global assessment of functioning) (103) mais n'a finalement pas été autorisé en raison de risque potentiel de cancer de la prostate (104). Le RG1678 ou Bitopertin a montré un effet significatif sur les symptômes négatifs comme traitement adjuvant dans une large étude de phase II (105,106), des études

de phase III sont actuellement en cours (107) et cette molécule pourrait bientôt constituer une nouvelle stratégie thérapeutique dans les schizophrénies résistantes.

A l'inverse de la glycine, il existe des preuves d'une altération du métabolisme de la D-sérine dans la schizophrénie et des concentrations abaissées ont été retrouvées dans le plasma et le LCR de sujets schizophrènes. La D-sérine est synthétisée dans le cerveau par la sérine racémase et dégradée par la D-amino-acid oxidase (DAAO) elle-même régulée par la protéine G72. Plusieurs polymorphismes génétiques des gènes de ces enzymes ont été associés à la schizophrénie (108) et l'administration de D-sérine combinée à un inhibiteur de la DAAO (limitant sa toxicité rénale et améliorant sa biodisponibilité) est également une stratégie thérapeutique en cours d'évaluation dans la schizophrénie (109).

Le transporteur xCT cystine/glutamate pourrait jouer un rôle crucial dans la régulation des concentrations synaptiques en glutathion réduit GSH (tripeptide constitué de glycine, de glutamate et de cystéine) qui agit également comme modulateur allostérique positif du NMDA-R. Le système oxydatif semble d'ailleurs constituer un carrefour majeur dans les mécanismes sous-tendant la maladie puisqu'il se situe au centre des interactions entre le système glutamatergique et le système immunitaire et que le GSH possède des propriétés neuroprotectrices vis-à-vis du stress oxydatif neurotoxique (110,111). De plus, le N-acétyl-cystéine qui favorise la conversion du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH), semble être efficace et bien toléré comme traitement d'appoint dans les psychoses (112).

L'utilisation d'agonistes ou de modulateurs allostériques positifs des récepteurs glutamatergiques mGluR5 qui augmente l'intensité des courants synaptiques médiés par le NMDA-R, a également été l'objet d'études précliniques mais semble induire des phénomènes d'excitotoxicité in vitro (113–115)

Outre ces acteurs membranaires et intracellulaires de la transmission glutamatergique NMDA, certains composants de la matrice-extracellulaire dont l'expression est altérée, pourrait également participer à l'hypofonctionnement du NMDA-R retrouvé dans la schizophrénie. La Reelin par exemple est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire sécrétée essentiellement par les interneurons GABAergiques, dont l'expression est diminuée dans la schizophrénie. Elle joue un rôle majeur au cours du développement dans la neurogénèse corticale, et la migration neuronale, mais agit également à l'âge adulte comme régulateur de la fonction synaptique et plus particulièrement en modulant l'activité du NMDA-R (116).

4.5 Acide kynurénique : modulateur immunitaire du système glutamatergique

Dans les parties initiales de cette introduction, nous avons tenté de résumer le rôle de facteurs environnementaux notamment infectieux qui, en interaction avec des facteurs immunogénétiques, sont responsables d'une dérégulation des réponses du système immunitaire : neuroinflammation de bas grade et/ou processus auto-immuns, potentiellement pathogènes dans les troubles psychotiques. Nous avons également montré qu'une dérégulation du système glutamatergique et plus particulièrement un hypofonctionnement du NMDA-R sous-tend la majorité des manifestations cliniques, sensorielles et cognitives rencontrées dans la schizophrénie. Curieusement, deux voies physiopathologiques distinctes permettent de relier ces perturbations immunitaires (localisé en périphérie ou au sein du SNC) au dysfonctionnement glutamatergique observés au niveau cérébral. Dans le premier cas, que nous aborderons plus en détails dans les parties suivantes de ce travail, il s'agit du développement d'une réaction auto-immune associée à la production d'auto-Ac dirigés contre le NMDA-R et altérant son fonctionnement. Dans le second cas, que nous allons développer ici, une inflammation chronique périphérique et/ou une neuroinflammation de bas grade, via l'activation de la microglie, altère le métabolisme de la kynurenine et

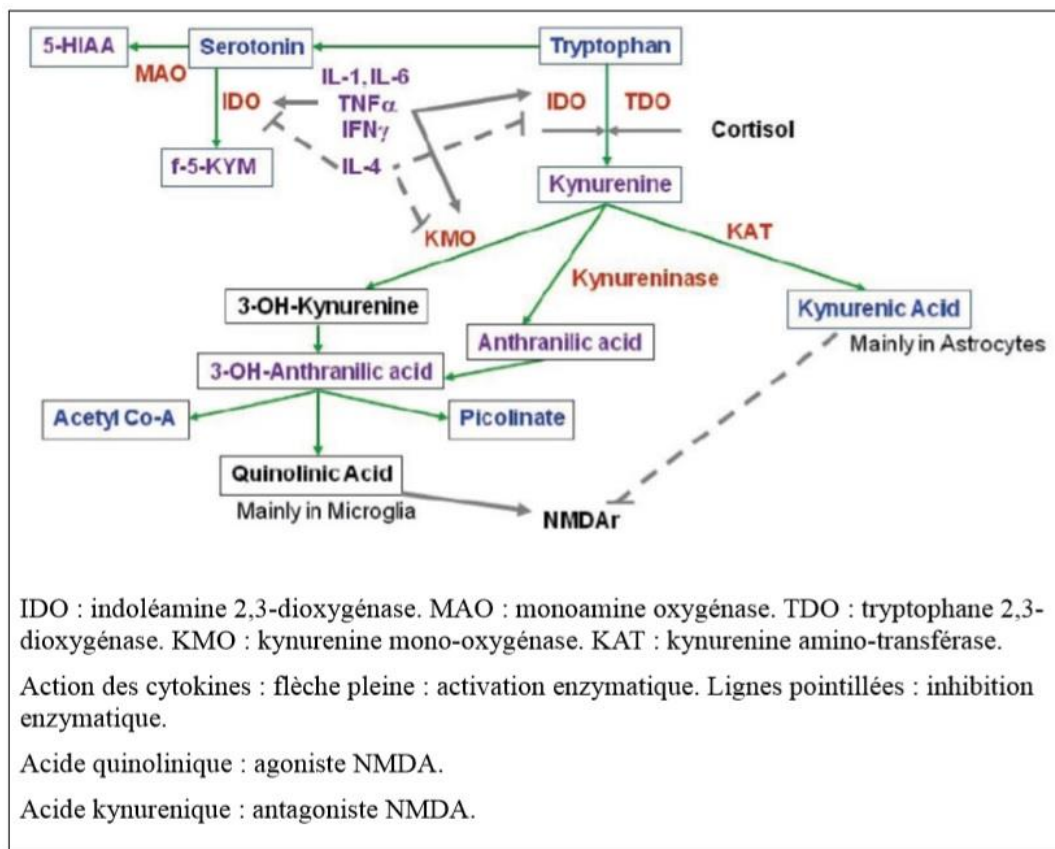
du tryptophane, induisant la synthèse de métabolites qui agissent comme modulateurs allostériques négatifs du NMDA-R.

Alors que dans la schizophrénie, un hypofonctionnement glutamatergique semble être à l'origine d'un excès de dopamine dans le système limbique, un hyperfonctionnement glutamatergique pourrait être responsable du déficit en neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique rencontré dans la dépression (117). De plus, la kétamine susceptible d'induire des symptômes psychotiques chez les sujets sains ou psychotiques est également connue pour ses propriétés thérapeutiques dans la dépression, produisant un effet antidépresseur rapide, robuste et relativement soutenu par un mécanisme distinct de celui des antidépresseurs monoaminergiques classiques (118). Une méta-analyse récente confirme l'efficacité clinique de la kétamine comme antidépresseur dans la dépression unipolaire, la dépression bipolaire, dans les dépressions résistantes ou comme agent anesthésique dans les cures d'électroconvulsivothérapie (ECT) des dépressions résistantes (119).

Le catabolisme du tryptophane semble être modifié de façon distincte par les messagers chimiques du système immunitaire (voir **Figure 5**) résultant :

- Dans la dépression à la formation en excès d'acide quinolinique (QUIN) : agoniste du NMDA-R et potentiellement neurotoxique.
- Dans la schizophrénie à la formation en excès d'acide kynurénique (KYNA) : antagoniste du NMDA-R et potentiellement neuroprotecteur vis-à-vis des phénomènes d'excitotoxicité induit par l'acide quinolinique.

Figure 5 - Métabolisme de la kynurénine et influence des cytokines dans la dépression et la schizophrénie (issu de Steiner et al, 2012, Wold J Biol Psychiatry)

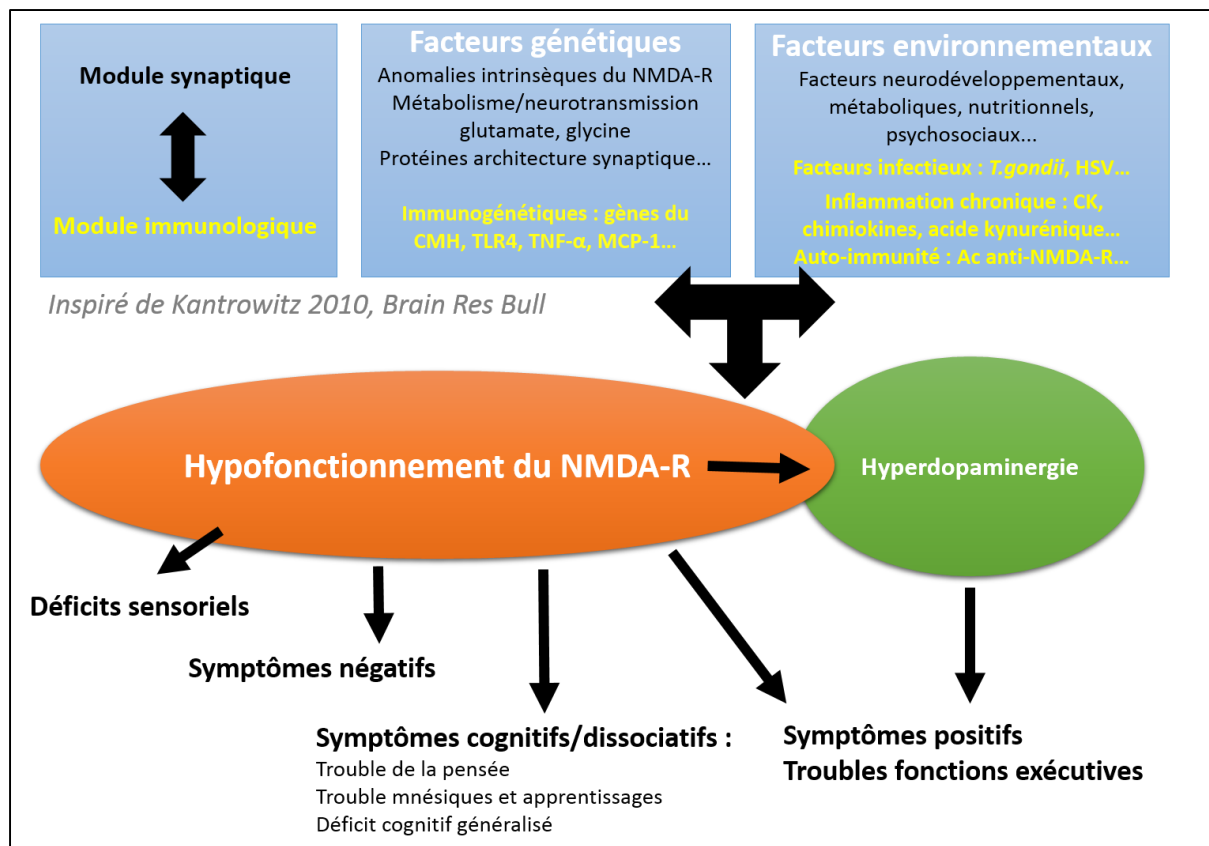


Dans les astrocytes et la microglie, le catabolisme du tryptophane en kynurénine par l'enzyme indolamine 2,3-dioxygénase (IDO) est stimulé par les cytokines proinflammatoires comme l'IL-1, l'IFN- γ et le TNF- α , favorisant la déplétion en tryptophane et sérotonine observée dans la dépression (120). La kynurénine est par la suite convertie dans la microglie, en 3-OH-Kynurenine par la kynurenine monooxygénase (KMO) également stimulée par les cytokines proinflammatoires puis finalement en acide quinolinique (QUIN), agoniste du NMDA-R. Ces deux enzymes-clés de la formation de QUIN : IDO et KMO alors qu'elles sont activées par les cytokines proinflammatoires, sont inhibées par les cytokines de type Th2 comme l'IL-4. La 3-OH-Kynurenine peut induire une apoptose neuronale et le QUIN est

responsable des modifications neurodégénératives rencontrées dans les mécanismes d'excitotoxicité. Dans les astrocytes, dépourvu de l'enzyme KMO, la kynurénine est catabolisée par l'enzyme kynurenine amino-transférase (KAT) en acide kynurénique (KYNA), antagoniste du NMDA-R et du récepteur nicotinique à l'acétylcholine $\alpha 7$ nACh (également largement impliqué dans la schizophrénie) et protecteur vis-à-vis de l'effet excitotoxique du QUIN (121). Il est également intéressant de noter que *Toxoplasma gondii* est capable d'activer les astrocytes et de stimuler directement la synthèse de KYNA chez la souris, fournissant un lien plus direct entre une cause infectieuse et les désordres neurochimiques observés dans la schizophrénie (122). De fait, des concentrations élevées de KYNA sont retrouvées dans le sérum et le LCR des sujets schizophrènes, et ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse d'un hypofonctionnement du NMDA-R induit par une hyperpolarisation Th2 des réponses immunitaires dans cette maladie (123,124). A l'inverse, dans la dépression, des taux élevés de QUIN sont observés, conformément à l'hypothèse d'un hyperfonctionnement du NMDA-R et d'une déplétion en monoamines, secondaires à un état inflammatoire chronique de bas grade (125,126). Au final, les métabolites de la kynurénine fournissent un lien intéressant entre les anomalies de la neurotransmission glutamatergique et les hypothèses immuno-inflammatoires dans la schizophrénie et les troubles de l'humeur. Dans la **Figure 6**, nous avons tenté de représenter schématiquement les facteurs étiologiques et mécanismes physiopathologiques précédemment cités dans cette introduction, comprenant un module dit « synaptique » et un module dit « immunologique ». Ces différents facteurs et modules s'influencent réciproquement et contribuent dans leur ensemble à un état d'hypofonctionnement du NMDA-R à l'origine des symptômes, troubles cognitifs et déficits sensoriels rencontrés dans la schizophrénie. Ce modèle pourrait permettre de

décrire et d'expliquer les processus pathogènes dans les cas de psychoses dit « dysimmunitaires ».

Figure 6 - Modèle explicatif des psychoses dysimmunitaires



Introduction – L'essentiel

Au terme de cette première partie, nous avons pu établir que plusieurs des facteurs de risque génétiques et environnementaux identifiés dans les psychoses peuvent être à l'origine d'anomalies immuno-inflammatoires et/ou de processus auto-immuns potentiellement pathogènes, et que les PEP constituent une population idéale pour leur étude.

En parallèle, nous avons pu voir que l'hypofonctionnement du NMDA-R, qui apparait comme un mécanisme central dans la schizophrénie, pourrait être dû notamment à la formation d'acide kynurénique par les astrocytes en réponse à la sécrétion de cytokines par les cellules immunitaires en périphérie ou au sein du SNC.

La découverte par Dalmau d' Ac anti-NMDA-R associés à des symptômes psychotiques et catatoniques dans les encéphalites limbiques anti-NMDA-R a fourni une nouvelle piste passionnante pour la recherche de processus auto-immuns, longtemps suspectés, dans certains cas de psychose et discuter des interactions réciproques méconnues entre le système immunitaire et le SNC.

II- Anticorps anti-récepteur NMDA : revue de la littérature

En 2007, Josep Dalmau a décrit une nouvelle cause d'encéphalite limbique auto-immune sévère, associée à des tumeurs, mais potentiellement traitable : les encéphalites limbiques paranéoplasiques à Ac anti-NMDA-R (127). Cette pathologie extrêmement bien caractérisée sur le plan syndromique, associant des symptômes psychotiques initiaux suivis d'un état catatonique et de symptômes neurologiques est imputable à l'action au niveau du système nerveux central (SNC) d'un Ac spécifique de type IgG (immunoglobuline d'isotype G) ciblant la sous-unité GluN1 (NR1) du récepteur NMDA.

Cette découverte a suscité l'intérêt des cliniciens et des chercheurs s'intéressant à des pathologies potentiellement dysimmunitaires, affectant la mémoire, la cognition, les comportements comme la schizophrénie, ou le trouble bipolaire. Ainsi, grâce à une meilleure médiatisation de cette nouvelle entité clinique un nombre croissant de cas d'encéphalites a été rapporté dans les service de psychiatrie devant des symptômes psychotiques secondairement compliqués par l'apparition caractéristique de symptômes neurologiques. Plus récemment en 2010, Zandi a démontré pour la première fois la présence de ces auto-Ac dans des formes psychiatriques pures, lors de premiers épisodes psychotiques, répondant à une immunothérapie seule (83). Ces résultats suggèrent de nouveau le rôle de potentiels mécanismes auto-immuns dirigés contre des antigènes synaptiques dans certains troubles psychotiques.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons cherché à résumer les connaissances cliniques actuelles sur les encéphalites anti-NMDA-R, décrire les méthodes qui constituent le gold-standard pour la détection de ces IgG anti-NR1 et les études ayant permis de démontrer leur caractère pathogène. Nous reverrons également les résultats de recherches réalisées en psychiatrie qui confirme la

présence d'Ac anti-NMDA-R (d'isotype IgM, IgA, IgG) dans le sérum de certains patients schizophrènes, particulièrement lors des premiers épisodes mais présume peut-être un peu hâtivement de leur effet pathogène dans les psychoses et d'autres troubles psychiatriques.

1- Encéphalites limbiques à anticorps anti-récepteur NMDA

1.1 Historique

Les encéphalites anti-NMDA-R sont des encéphalites limbiques auto-immunes associées à une synthèse intrathécale d'auto-Ac dirigés contre un antigène membranaire synaptique le NMDA-R. Dans ce paragraphe nous évoquerons les principaux travaux ayant permis de définir le concept d'encéphalite limbique, de reconnaître leur mécanisme dysimmunitaire dans certains cas, jusqu'à l'émergence de cette nouvelle maladie au sein du cadre nosologique des encéphalites limbiques paranéoplasiques qu'elle déborde dès aujourd'hui largement.

Brierley et collaborateurs sont les premiers à employer en 1960 le terme d'encéphalite limbique pour isoler les encéphalites paranéoplasiques des autres encéphalites temporales notamment infectieuses (128). Les auteurs rapportent et décrivent les cas de trois patients présentant une encéphalite subaiguë, affectant principalement les aires limbiques. Deux des trois patients présentaient un cancer, pourtant les auteurs avaient alors considéré cette association comme fortuite. Le diagnostic d'encéphalite limbique évoqué devant la présence de troubles mnésiques et son étiologie étaient alors confirmés en post mortem par un examen anatomopathologique du tissu cérébral. Les anomalies situées dans le gyrus hippocampique et l'amygdale, consistaient en une perte de neurones, une prolifération microgliale et périvasculaire. On ne notait pas de nécrose, d'inclusions intranucléaires qui sont retrouvées habituellement dans les encéphalites herpétiques. Corsellis fut lui le premier à faire le lien entre la présence d'un carcinome bronchique et les encéphalites limbiques

définissant les encéphalites limbiques paranéoplasiques, et signalant la présence de lésions inflammatoires et neurodégénératives sans pour autant évoquer le rôle d'un Ac ou d'un mécanisme immunitaire pour expliquer cette association (129).

L'hypothèse de mécanismes dysimmunitaires dans certaines encéphalites idiopathiques date pourtant des années 1950, avec les travaux de Bickerstaff et Cloake (130). Ces auteurs regroupent trois cas semblables d'encéphalites du tronc cérébral d'apparition progressive et spontanément réversibles qui associent ophtalmoplégie externe, ataxie, hyper ou aréflexie des membres inférieurs, et troubles de la conscience. Ils signalent que ces cas diffèrent grandement des encéphalites infectieuses classiques et postulent sur l'existence d'une base immunitaire à ce syndrome spontanément réversible tel « qu'une infection modérée subclinique pourrait grandement modifier le cours de la maladie, d'une façon similaire à celui de la variole après une vaccination préalable ». Aujourd'hui ce syndrome bien caractérisé connu sous le nom d'encéphalite de Bickerstaff est une maladie rare survenant le plus souvent après une infection digestive ou des voies aériennes supérieures (infections à *Campylobacter jejuni* et *Mycoplasma pneumoniae*). Elle partage plusieurs caractéristiques cliniques avec le syndrome de Miller-Fisher (forme spécifique de syndrome de Guillain-Barré) qui comme elle est parfois associé à la présence d'Ac anti-gangliosides anti-GQ1b. Au sein des 3 cas décrits par Bickerstaff, on retrouve celui d'une jeune femme de 24 ans admise pour une kystectomie ovarienne et présentant en plus des signes d'atteinte du tronc cérébral, des symptômes maniaques et catatoniques nous évoque davantage aujourd'hui une encéphalite anti-NMDA-R (131).

Le rôle des Ac dans certaines pathologies neurologiques périphériques a été mis en évidence dans les années 1970, avec la découverte des Ac anti-récepteur de l'acétylcholine (AChR) dans la myasthénie et des Ac anti-canaux calciques dans le

syndrome de Lambert-Eaton. Dans les années 1980, le rôle d'Ac est démontré dans des pathologies du SNC avec la découverte des Ac anti-glutamate decarboxylase (anti-GAD) dans le syndrome de l'homme raide, et des Ac anti-antigènes onco-neuronaux (antigènes intracellulaires) : anti-Yo et anti-Hu dans les encéphalites limbiques paranéoplasiques. Par la suite, les progrès de la biologie moléculaire ont permis une meilleure caractérisation des épitopes ciblés permettant la description de plusieurs autres Ac dirigés contre des antigènes intracellulaires (représentés dans le **Tableau 1**, issu de Graus 2010, J Neurol) (132).

Tableau 1 - Anticorps anti-antigènes onco-neuronaux et SPN

Antigènes ciblés	Tumeurs associées	SPN	Patients positifs sans cancer (%)	Séroprévalence dans cancer sans SPN (%)
Hu	CPPC	Encéphalomyélite DCP EL Encéphalite du TC	2	16
CV2	CPPC Thymome	Encéphalomyélite Chorée DCP EL	4	9
Amphiphysine	Cancer sein CPPC	Sd de l'homme raide Myélopathie, myoclonus Encéphalomyélite	5	1
Ri	Cancer sein CPPC	Encéphalite du TC Opsonus Myoclonus	3	4
Yo	Cancer ovaire, sein	DCP	2	1
Ma2	Cancer testicule	EL Encéphalite TC	4	0

SPN : Syndrome paranéoplasique neurologique, DCP : Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique, EL : Encéphalite limbique, TC : Tronc cérébral, CPPC : Cancer pulmonaire à petites cellules

Dans les dernières années, un nombre considérable de nouveaux Ac anti-neuronaux a été décrit. Ils sont pour la plupart dirigés contre des antigènes situés cette fois-ci, sur le versant extracellulaire de la membrane neuronale et définissent le cadre nosologique des encéphalites limbiques à antigènes synaptiques dont les encéphalites anti-canaux potassiques (Lgi1 et CASPR2) sont les pionnières et les encéphalites anti-NMDA-R le prototype (représentés dans le **Tableau 2**).

Tableau 2 - Anticorps anti-antigènes synaptiques et syndrome neurologique

Antigènes ciblés	Tumeurs associées	Syndrome neurologique	Cas paranéoplasiques (%)	Effets des Ac
NMDA-R	Tératome ovarien	EL	60	Antagoniste
AMPA-R	Thymome Cancer sein CPPC	EL	70	Antagoniste
GABA B-R	CPPC	EL	47	?
Lgi1	CPPC Thymome	EL	15	?
CASPR2	CPCC Thymome	EL Sd Morvan	15	?
Glycine-R	Thymome CPCC	EL Myoclonus Encéphalomyélite Sd de l'homme raide	10	Antagoniste
mGluR1	Hodgkin	Ataxie cérébelleuse	25	Agoniste
mGluR5	Hodgkin	EL	100	?

VGKC : Voltage-gated potassium channels = Lgi1 (leucine-rich glioma inactivated protein 1) + CASPR2 (contactin-associated protein-2)

CPCC : Cancer pulmonaire à petites cellules, EL : Encéphalite limbique

La localisation synaptique et extracellulaire des antigènes ciblés dans ces derniers types d'encéphalite permet d'expliquer le caractère potentiellement réversible des symptômes après la disparition des Ac pathogènes, en comparaison aux lésions parfois irréversibles observées dans les encéphalites limbiques à antigènes onco-neuronaux intracellulaires. L'histoire spécifique des encéphalites anti-NMDA-R remonte à 2005, Vitaliani et collaborateurs rapportent les cas de 4 patientes ayant présenté un épisode d'encéphalite limbique aiguë caractérisé par des symptômes psychiatriques de début brutal suivi d'une détérioration neurologique rapide à type de crises comitiales, de troubles mnésiques, de troubles de la vigilance suivie d'une hypoventilation centrale. Chez l'ensemble des patientes un tératome ovarien a été découvert faisant suggérer aux auteurs l'hypothèse d'une origine dysimmunitaire et/ou paranéoplasique et d'un mécanisme pathogène médié par des auto-Ac. Ils démontrent en effet, une immunoprécipitation de la protéine EFA6A (protéine de régulation du développement dendritique des neurones hippocampiques) en présence du sérum ou du LCR des patients (133). En 2007 et 2008, la même équipe menée par Josep Dalmau confirme l'association spécifique des Ac à ce syndrome clinique, précise l'épitope ciblé situé sur la portion extracellulaire de la sous-unité GluN1 (NR1) du NMDA-R exprimé dans l'hippocampe mais également les tératomes (127,134). Ils démontrent également les effets pathogènes cellulaires suspectés de ces auto-Ac au moyen d'études fonctionnelles variées. Ces résultats ont été depuis, confirmés par plusieurs équipes à travers le monde, et les encéphalites anti-NMDA-R sont souvent bien connues des cliniciens, des chercheurs mais désormais également du grand public, au travers de l'histoire de personnages réels ou fictifs atteints de cette affection (*Brain on fire - My month of madness* de Susannah Cahalan, et série TV *Hannibal* diffusé par NBC et Canal plus)

Enfin l'histoire de cette entité nosologique que représentent les encéphalites anti-NMDA-R reste particulièrement brève et reste à développer le champ de la neurologie mais plus généralement des neurosciences. Ainsi, comme nous allons le voir par la suite, ces encéphalites considérées tout d'abord comme rares, ne survenant que sur des terrains bien particuliers, selon une séquence d'apparition des symptômes caractéristique, semblent en réalité bien plus fréquentes qu'il n'y paraît, survenir même en absence de tumeur, ou se manifester par des formes frustres ou paucisymptomatiques.

1.2 Clinique

1.2.1 Epidémiologie

Bien que leur cause reste inconnue dans la majorité (37%) des cas, les encéphalites sont dues le plus souvent à des processus infectieux, inflammatoires, ou dysimmunitaires (135). Auparavant, la majorité des encéphalites non infectieuses étaient considérées comme paranéoplasiques, mais le spectre des encéphalites dysimmunitaires s'est considérablement élargi au cours des dernières années, avec la découverte d'Ac anti-antigènes synaptiques ciblant différents récepteurs ou canaux ioniques (VGKC : anti-LGI1 et anti-CASPR2, NMDA-R, AMPA-R, mGluR5, GABAB-R, Glycine-R) (127,136–141). Selon une première étude prospective, les encéphalites anti-NMDA-R représentaient 4% des causes d'encéphalites, soit la deuxième cause dysimmunitaire (après l'ADEM : acute disseminated encephalomyelitis), et la première cause auto-immune anti-synaptique (135). Mais depuis 2007, le nombre croissant de cas découverts en présence de ce syndrome spécifique ou devant des présentations cliniques plus atypiques, c'est à dire en l'absence de tumeur, chez des hommes, des enfants, dans d'autres syndromes neurologiques ou dans des formes psychiatriques pures, en fait la première cause d'encéphalite devant les encéphalites virales chez les moins de 30 ans (142).

1.2.2 Terrain

Au sein de la plus grande cohorte d'encéphalites anti-NMDA collectée, l'âge médian à l'apparition de la maladie était de 21 ans (valeurs extrêmes allant de 8 mois à 85 ans) et 81% des patients étaient des femmes. Les individus de sexe masculin sont davantage représentés aux âges extrêmes de la vie ou en absence de tumeur (143). Au total, 38% des patients (parmi lesquels 97% étaient des femmes) présentaient une tumeur sous-jacente. La présence d'une tumeur prédominait chez les femmes noires, d'âge jeune (12-45 ans). Parmi les tumeurs retrouvées, 94% étaient des tératomes ovariens, 2% des tératomes extra-ovariens, et 4% d'autres néoplasmes (2 cancers du poumon, du sein et des testicules, un carcinome ovarien, un carcinome thymique et un cancer pancréatique) (143). La présence d'un terrain prédisposant à l'auto-immunité semble également favoriser la survenue de la maladie comme en témoigne l'incidence accrue d'autres auto-Ac (AAN : Ac anti-nucléaires, anti-TPO : anti-thyroperoxydase) particulièrement en population pédiatrique (144).

1.2.3 Présentation syndromique habituelle

Les encéphalites limbiques associent des troubles de la mémoire antérograde, une épilepsie et des symptômes neuropsychiatriques d'évolution aiguë ou subaiguë. Les encéphalites limbiques anti-NMDA-R sont associées à un syndrome clinique bien caractérisé, évoluant classiquement en trois phases :

- Phase prodromale

On retrouve ainsi dans 70% des cas, une phase prodromale survenant dans les deux semaines précédant l'apparition des symptômes psychiatriques. Il s'agit d'un syndrome viral aspécifique associant des céphalées, de la fièvre, des nausées, des vomissements, une diarrhée ou des symptômes respiratoires hauts. Ce syndrome pseudo-grippal évoque la présence d'un agent pathogène responsable d'une rupture de tolérance aux molécules du soi par mimétisme moléculaire. Néanmoins, cette

hypothèse reste peu vraisemblable puisque la présence d'agents infectieux semble sporadique et qu'aucun de ces pathogènes n'a été retrouvé de façon systématique (144).

- Phase psychiatrique

Dans les deux premières semaines suivant cette phase initiale, des symptômes psychiatriques variés apparaissent et l'hospitalisation a lieu en psychiatrie dans 77% des cas. Les symptômes psychotiques retrouvés sont des symptômes positifs : idées délirantes à thématique variable (persécutive, mégalomane, mystique), hallucinations auditives et visuelles, dissociatifs : bizarrerie, rires immotivés, stéréotypies, écho-praxie, écholalie, catatonie et négatifs : émoussement affectif, aboulie, mutisme, retrait social. Les symptômes thymiques fréquemment associés sont le plus souvent de polarité maniaque : irritabilité, agressivité, agitation psychomotrice, insomnie, bien que des symptômes dépressifs soient également rencontrés. Ces manifestations sont diagnostiquées comme un premier épisode psychotique inaugural d'une schizophrénie ou un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques. Les traitements neuroleptiques sont habituellement peu efficaces sur ces symptômes et les manifestations neurologiques secondaires leur sont souvent attribuées à tort, tant elles ressemblent à un syndrome malin des neuroleptiques. (145)

- Phase neurologique

Une étiologie organique évoquée devant la mise en évidence des troubles de la mémoire, l'aggravation des troubles du langage qui confère au mutisme complet et l'apparition d'un syndrome catatonique alternant akinésie et agitation. Dès cette phase de la maladie, les autres manifestations neurologiques sont fréquentes et débutent par des crises d'épilepsie (76 % des cas), des mouvements anormaux (86 % des cas) dont le diagnostic différentiel est délicat et qui peuvent être à tort considéré comme psychogène (146). Par la suite, les troubles de la conscience (88% des cas), une

dysautonomie (69 % des cas) ou une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale (66% des cas) imposent une ventilation mécanique invasive et un transfert en réanimation (145). Les dyskinésies oro-faciales sont les plus caractéristiques mais on peut également retrouver des mouvements choréo-athétosiques du tronc ou des membres, des dystonies, une rigidité, un opisthotonos ou des crises oculogyres. Les crises épileptiques surviennent précocement, habituellement après le pic de psychose et disparaissent avec l'évolution de la maladie, bien que leur résurgence ne soit pas inhabituelle. Les crises sont le plus souvent généralisées, tonico-cloniques mais également partielles complexes, ou secondairement généralisées (147). Les manifestations dysautonomiques les plus fréquentes sont une hyperthermie, une tachycardie pouvant alterner avec des périodes de bradycardie nécessitant la pose d'un pacemaker, une hypersialorrhée, une hypotension artérielle, une incontinence urinaire ou une dysfonction érectile. A ce stade, des réponses dissociées aux stimuli (diminution de la sensibilité nociceptive et résistance à l'ouverture des paupières) sont notées, similaires à celles des états dissociatifs induits par les antagonistes NMDA-R (kétamine, PCP) (144).

1.2.4 Formes atypiques ou formes frustres

Des formes frustres ou pauci-symptomatiques ont été décrites avec des crises convulsives, des dystonies, ou des manifestations psychiatriques isolées, elles demeurent néanmoins minoritaires. De plus l'anamnèse révèlent souvent des symptômes passés inaperçus et les symptômes manquants peuvent apparaître secondairement notamment au cours des rechutes de la maladie (144). Au sein de la cohorte précédemment citée, une étude s'est focalisée plus particulièrement sur les formes psychiatriques pures extrêmement minoritaires : 23 (4%) des 571 patients ont présentés des symptômes psychiatriques isolés, 18 lors d'une rechute et 5 lors de l'épisode initial de la maladie. Dans ce groupe, les caractéristiques démographiques,

la présentation clinique et la réponse aux traitements étaient comparables à celles de la forme classique (148).

1.2.5 Examens complémentaires

Une ponction lombaire, un EEG, et une IRM s'imposent devant un tableau d'encéphalite et permettent d'écarter les causes d'encéphalite en particulier une méningoencéphalite herpétique. Les résultats de la ponction lombaire sont anormaux dans 79% des cas, on peut retrouver une pléiocytose lymphocytaire modérée, une protéinorachie normale ou modérément élevée, et une glycorachie normale. Des bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont fréquentes (60% des cas) et la majorité des patients ont une synthèse intrathécale des auto-Ac (143,144). L'EEG est perturbé dans 90% des cas, montrant des activités ralenties, diffuses, et désorganisées qui sont aspécifiques et parfois associées à des crises comitiales. Néanmoins certains auteurs signalent des patterns d'anomalies électroencéphalographiques « extreme delta brush » précoces et spécifiques qui seraient présents dans 30% des cas (149). Des états de mal épileptiques convulsifs ou non, sont possibles et sont volontiers réfractaires malgré des doses massives de propofol ou de barbituriques (147). L'IRM cérébrale révèle des anomalies discrètes et peu spécifiques dans un tiers des cas. Il s'agit d' hypersignaux en séquence pondérée en T2 ou en FLAIR siégeant le plus souvent au niveau de l'hippocampe, et du cortex cérébral mais également du cortex cérébelleux, de la région fronto-basale, de l'insula, du tronc cérébral ou plus rarement de la moelle épinière (143). Ces anomalies sont généralement modérées et transitoires et peuvent s'accompagner de discrètes prises de contraste. Après traitement, la normalisation des anomalies radiologiques est la règle et est concomitante de l'amélioration clinique (144,150). La place d'autres examens d'imagerie (MR spectroscopie, PET, SPECT) reste limitée compte tenu de leur faible disponibilité en pratique courante, néanmoins certaines anomalies

retrouvées pourraient aider au diagnostic en cas d'IRM normale, et à l'évaluation de la réponse au traitement (151–155).

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence d'Ac de type IgG anti-GluN1 dans le LCR. Les méthodes constituant le gold-standard pour la détection des Ac anti-NMDA-R sont détaillées dans la partie suivante. Des titres élevés sont associés à des symptômes plus sévères, la présence d'un tératome ou les deux. L'amélioration clinique semble mieux corrélée à la diminution des titres d'Ac dans le LCR, que dans le sérum et une disparition précoce des Ac dans le LCR est associée à un meilleur pronostic (156).

En raison de la fréquence des tératomes et des bénéfices thérapeutiques liés à leur exérèse, un bilan d'extension comportant une TDM thoracoabdominopelvienne (TDM-TAP), une IRM et une échographie pelvienne doit être réalisé systématiquement chez les femmes. Une échographie testiculaire et une TDM-TAP sont réalisées chez l'homme à la recherche d'un cancer testiculaire, pulmonaire ou d'un lymphome, bien que les formes paranéoplasiques y soient minoritaires. Une surveillance carcinologique clinique et radiologique s'impose tous les ans pendant 2 ans, à la recherche de l'apparition ou de la récurrence d'un tératome.

1.2.6 Méthodes de détection des anticorps anti-récepteur NMDA

Le diagnostic d'encéphalites anti-NMDA-R est apporté par la détection dans le LCR d'Ac de type IgG dirigé contre la sous-unité GluN1 associé au tableau clinique précédemment décrit.

Cette réactivité des Ac, dépendant de la conformation de GluN1, peut être mise en évidence par trois différentes techniques : en immunohistochimie sur des coupes de cerveau de rat, sur des cultures de neurones hippocampiques de rat ou en utilisant des cellules embryonnaires de rein HEK293 vivantes ou fixées (Cell based assay : CBA) exprimant GluN1 seule ou en association avec GluN2 (GluN1/GluN2). Dans les

cultures de neurones hippocampiques, on observe une réactivité immunocytochimique de surface similaire à celle retrouvée après des marquages de récepteurs synaptiques. L'immunohistochimie sur tissu cérébral permet d'observer un pattern de réactivité hautement spécifique au niveau de l'hippocampe (parfois révélé par d'autres Ac dirigés contre le SNC) qui conjointement au CBA (confirmant l'identité de l'antigène ciblé) sont utilisés en pratique courante pour le diagnostic. Ces techniques permettent de distinguer ces Ac, de ceux décrits dans différents maladies neuropsychiatriques et ciblant des épitopes linéaires GluN1 ou GluN2 mais ne répondant pas de façon systématique aux tests décrits (157–159).

Alors que les Ac peuvent être retrouvés uniquement dans le LCR (particulièrement en cas d'utilisation de plasmaphérèses ou d'Ig intraveineuses), il n'existe pas de cas d'encéphalite où ils soient retrouvés exclusivement dans le sérum (144). Une étude récente s'est intéressée aux valeurs diagnostiques de ces différents tests démontrant une sensibilité supérieure dans le LCR comparée au sérum (100 % [98.5-100] VS 85.6 % [80.7-89.4], $p < 0.0001$), avec des rapports de vraisemblance diagnostique respectivement de 101 dans le LCR et 86 dans le sérum (156). De plus, il existe une meilleure concordance avec les résultats de l'immunohistochimie pour les CBA sur cellules fixées comparée aux CBA sur cellules vivantes pourtant plus onéreuses (71% VS 58%, $p = 0.0056$) (156).

Plusieurs études ont identifié des Ac anti-NMDA-R sériques par CBA seule, dans différentes maladies neuropsychiatriques (schizophrénie, maladie de Creutzfeldt-Jacob, maladie de Parkinson) ou chez des individus sains (83,160,161). Cependant ces résultats n'ont pas été confirmés par la réalisation d'une autre technique de détection écartant le risque de faux-positifs, ou la recherche d'Ac dans le LCR écartant le diagnostic d'encéphalite.

1.2.7 Traitement

Malgré la sévérité de ce syndrome, 81% des patients présentent une issue favorable à un an, après l'initiation d'un traitement étiologique adéquat. Ce traitement outre l'exérèse chirurgicale d'une tumeur lorsqu'elle est présente, consiste en l'utilisation de thérapeutiques immunologiques de première ligne : stéroïdes, Ig intraveineuse, et plasmaphérèses seules ou combinées. En absence de tumeur, en cas de diagnostic tardif, ou devant la persistance/résurgence de symptômes invalidants, des traitements immunosuppresseurs de seconde ligne : cyclophosphamide et/ou rituximab sont préconisés, et permettent une diminution des rechutes de la maladie (143). Des améliorations spontanées ont été décrites en absence de traitement étiologique, bien qu'elles soient plus lentes et s'obtiennent au prix d'hospitalisation prolongées. Un cas de patient ayant une forme psychiatrique prédominante, et présentant une amélioration clinique sous électroconvulsivothérapie seule a été décrit (162).

1.2.8 Pronostic

L'amélioration clinique se fait généralement selon une cinétique lente, d'ordre inverse à celui de l'apparition du syndrome : les symptômes neurologiques disparaissent en premier alors que les manifestations psychiatriques sont les dernières à s'amender. Chez certains patients la récupération peut être incomplète et des symptômes comportementaux persistent : impulsivité, désinhibition, hyperphagie, hypersexualité et hypersomnie (144). Des rechutes neurologiques (12% des cas à un an) peuvent survenir après des mois ou des années d'intervalle libre, celles-ci sont moins sévères et plus souvent mono-symptomatiques que les épisodes initiaux. Elles sont plus fréquentes dans les formes non paranéoplasiques et le diagnostic tumoral n'est pas rare lors des nouveaux épisodes. La résection d'une tumeur et l'utilisation de thérapeutiques immunologiques réduisent ce risque de rechute encéphalitique (143).

1.3 Physiopathologie

1.3.1 Mécanismes et causes de la rupture de tolérance aux molécules du soi

Plusieurs facteurs prédisposant à la formation des Ac anti NMDA-R ont été identifiés, et peuvent expliquer les mécanismes aboutissant à une rupture de la tolérance aux molécules du soi, il s'agit bien évidemment des tumeurs, mais également de facteurs de risque infectieux, ou génétiques. Les tumeurs peuvent être constituées de tissu nerveux ectopique, contenant le NMDA-R, comme cela a été démontré par l'analyse histologique des tératomes ovariens (127,144). Néanmoins la présence de l'antigène dans les autres tumeurs n'a pas été documentée, et l'hypothèse de tumeurs coïncidentes sans rapport avec la maladie reste possible. La présence de symptômes infectieux initiaux suggère elle, le rôle d'agent infectieux dans la synthèse de ces Ac via un mécanisme de mimétisme moléculaire (homologie structurelle méconnue). Ainsi Hammer et al. retrouvent une association entre la présence d' Ac anti NMDA-R et celle d' Ac anti-influenza A ou B (163). Une homologie de structure entre le canal ionique M2 du virus influenzae A et le NMDA-R semble en effet vraisemblable puisqu'ils partagent un ligand en commun, l'amantadine, qui est un agent antiviral (164). La participation d'agents infectieux est d'autant plus vraisemblable en absence de tumeur, ainsi Gable et al. retrouvent une infection aigue à mycoplasme dans 4 cas sur 8 dépourvus de tumeurs (165). Néanmoins la présence d'une infection concomitante bien documentée reste rare et les agents infectieux retrouvés sont multiples (*Mycoplasma pneumoniae*, VZV, influenzae H1N1...). De plus, deux patients auraient développé la maladie dans les suites d'une vaccination (H1N1, rappel DTPc). Ainsi, la présence d'une infection systémique non spécifique ou les vaccinations pourraient jouer un rôle adjuvant dans le développement d'une réaction auto-immune (144). Enfin plusieurs études semblent suggérer qu'au décours d'une encéphalite herpétique, une réaction auto-immune anti-NMDA peut se développer lors des rechutes, participant à

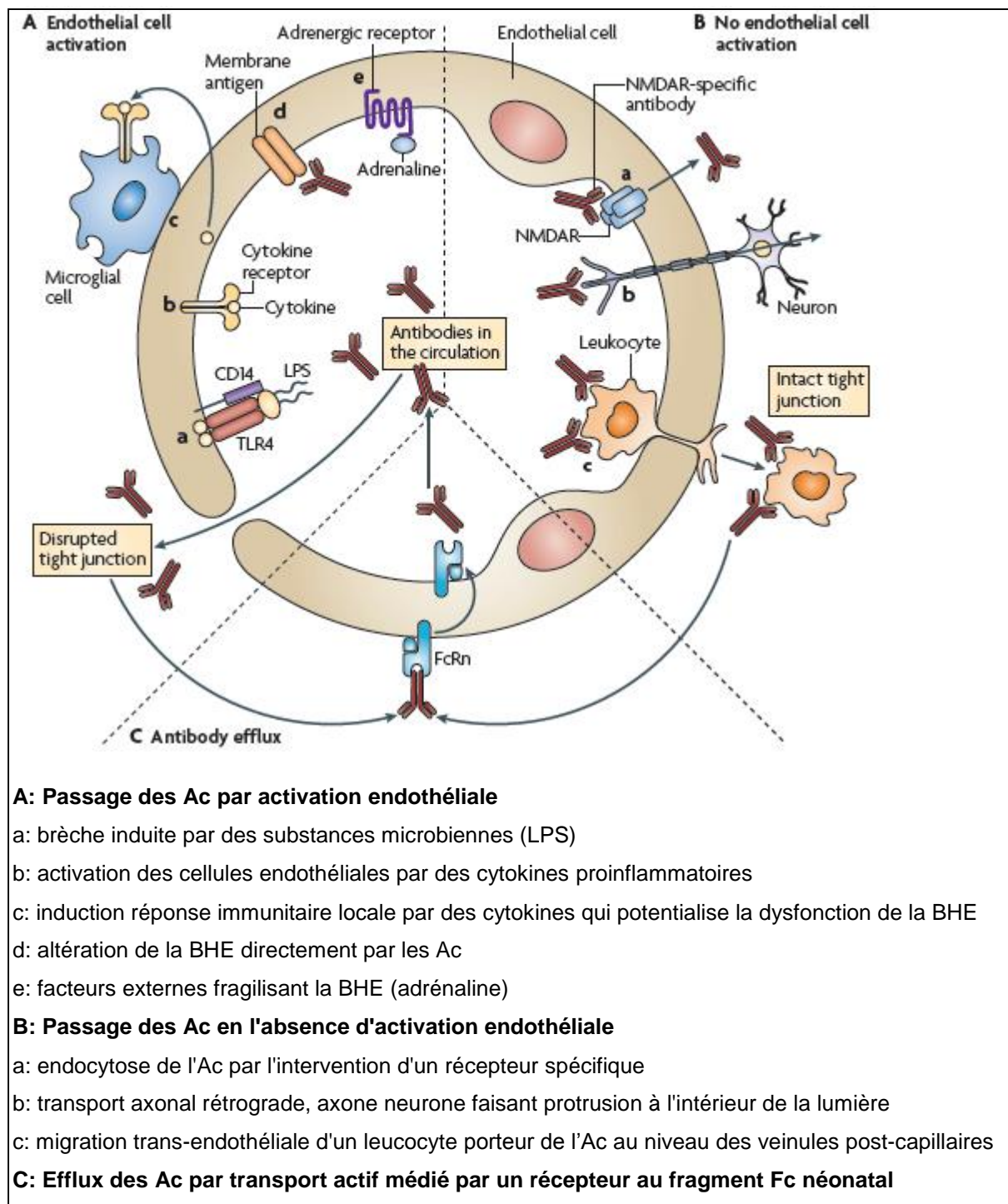
la physiopathologie des symptômes et répondant aux thérapeutiques immunologiques (166–168). Des facteurs de susceptibilité génétique ont également été suggérés, et il a été retrouvé un risque augmenté d'avoir des Ac anti NMDA-R suivant le polymorphisme SNP rs524991. Les gènes impliqués dans le développement de réactions auto-immunes sont particulièrement suspectés, comme l'illustre notamment un cas associé à une microdélétion au niveau du bras court du chromosome 6 (porteur des gènes du CMH), ou l'association entre le gène HLA-A03 et la présence d'Ac anti NMDA-R (163).

1.3.2 Site de production, accessibilité au système nerveux central

Le site de production des Ac n'est pas toujours clairement élucidé, et deux hypothèses sont possibles et peuvent coexister : soit une synthèse périphérique avec migration des Ac à travers une barrière hémato encéphalique (BHE) perméable, soit une synthèse intrathécale des immunoglobulines par des plasmocytes activés. La BHE est constituée d'un réseau de cellules endothéliales, de péricytes et d'astrocytes qui limitent la diffusion des cellules et des molécules solubles vers le parenchyme cérébral. Au niveau des capillaires, elle est peu perméable du fait de la présence de jonctions serrées qui sont plus lâches que dans les veinules post-capillaires, lieu de recrutement des leucocytes en situation inflammatoire. Elle est par ailleurs absente de façon physiologique de certaines régions comme les plexus choroïdes, ou les organes circumventriculaires. Normalement, la BHE restreint donc l'entrée des Ac dans le cerveau: le transfert attendu par une barrière intacte est seulement de 1/500 pour les IgG, de 1/600 pour les IgA et de 1/3000 pour les IgM par rapport aux concentrations sanguines. L'accès des cellules immunitaires périphériques est également limité bien que les cellules B mémoires et probablement les cellules T activées sont capables de traverser cette barrière. Dans l'hypothèse d'une synthèse périphérique des Ac (163,169), le transfert de la périphérie vers le cerveau pourrait alors être facilité par

une altération de la BHE. Plusieurs facteurs (représentés en **Figure 7**) sont susceptibles d'augmenter la perméabilité de la BHE, nécessitant ou non l'activation des cellules endothéliales, et permettant la diffusion des Ac. Il s'agit notamment de l'action propre des Ac sur cette barrière, de l'inflammation (170,171), du stress (172), ou encore de l'adrénaline (173). Des études animales ont montré que des Ig pouvaient traverser la BHE dans certaines de ces conditions (174). Au cours de la phase prodromale pseudo-grippale il est donc envisageable que la BHE soit transitoirement altérée par le déclenchement d'une réponse antivirale.

Figure 7 - Mécanismes de diffusion des Ac à travers la BHE (issu de Diamond, 2006, PloS Med)



L'absence de dépôts de complément dans les biopsies cérébrales, pourtant présents dans les tumeurs ovariennes pourrait être due à une faible concentration en complément dans le LCR et à une BHE préservée (144). D'autre part, il existe des

arguments forts en faveur de l'hypothèse d'une synthèse intrathécale des Ac. Les cellules B mémoires sont capables de traverser une BHE normale, pour ensuite se différencier en plasmocytes et produire des Ac. Dalmau (145) retrouvait chez 53/58 (91%) des cas d'encéphalite anti NMDA-R une concentration en Ac supérieure dans le LCR par rapport au sérum, laissant supposer que cette synthèse était intrathécale. De plus, l'électrophorèse du LCR de ces patients retrouvait des bandes d'IgG distinctes (bandes oligoclonales) dans 23/39 (67%) des cas, ce qui suggère la présence intrathécale de clones B sécrétant, issus de lymphocytes B ayant traversé la BHE. Dans les encéphalites anti-NMDA-R, les données suggèrent à la fois un transfert passif à travers une BHE altérée et une synthèse intrathécale des auto-Ac.

1.3.3 Epitopes cibles et effets pathogènes des anticorps

Contrairement aux classiques encéphalites paranéoplasiques dont les antigènes cibles sont intracellulaires, et les mécanismes cytotoxiques médiés par les cellules T, dans l'encéphalite à auto-Ac anti-NMDA-R, l'antigène cible est localisé à la surface synaptique, et les mécanismes pathogènes sont médiés par des Ac (169). Plusieurs approches ont été utilisées pour déterminer l'épitope cible et le localisent au niveau du domaine N-terminal extracellulaire de la sous-unité GluN1 (NR1) (145). Plus récemment, une étude a pu caractériser plus spécifiquement cet épitope en utilisant des cellules HEK 293 exprimant différents mutants de GluN1. Les Ac des patients ciblent un épitope principal qui correspond à l'acide aminé 369 de la région N-terminale extracellulaire de GluN1. Cet épitope était retrouvé de façon constante chez les patients, indépendamment de leurs caractéristiques en termes de pronostic et de rechutes (156).

Ces immunoglobulines anti-NMDA-R qui sont des IgG1 ou IgG3 ont un effet pathogène, qui a été étudié au niveau tissulaire, électrophysiologique, et moléculaire dans les encéphalites. Au niveau tissulaire, les biopsies cérébrales (145) et les

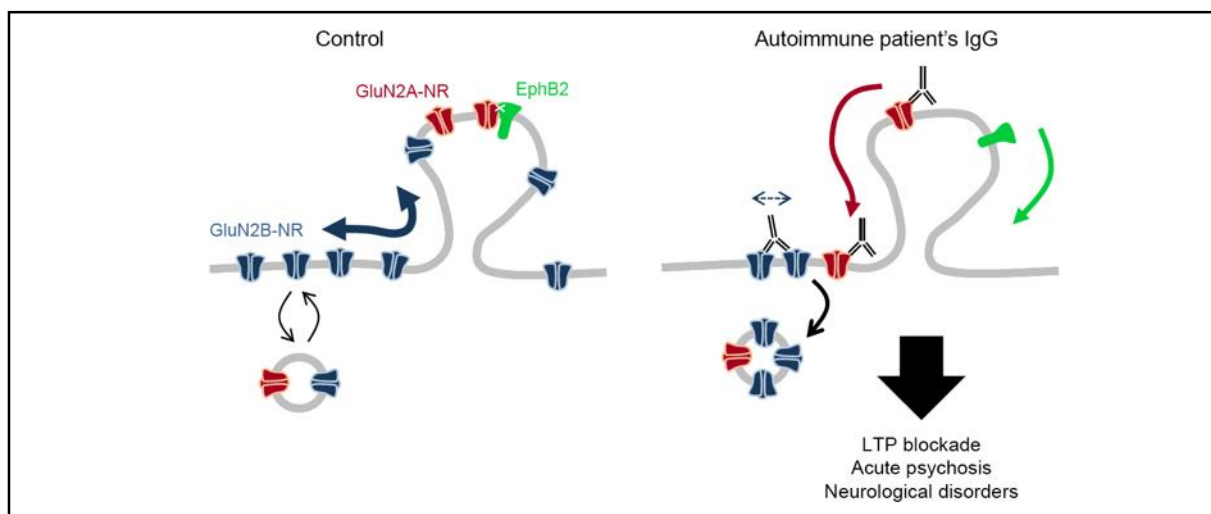
résultats d'autopsies de patients (175) retrouvaient un infiltrat lymphocytaire périvasculaire modéré, une activation microgliale, et une densité de NMDA-R diminuée dans les hippocampes. En revanche, il n'était pas retrouvé de nodules neuronophagiques, ni de dépôts de compléments, ou de marqueurs viraux. Chez le rat, l'étude des effets pathogènes des Ac est réalisée sur des neurones hippocampiques dissociés en cultures in vitro, mais aussi in vivo après infusion d' Ac, en comparant les effets des Ac des patients avec une situation contrôle (effets du LCR ou d'IgG de sujets contrôles) (175). Les Ac des patients, diminuent significativement le contenu de surface et la densité des amas synaptiques du NMDA-R, contenant les différentes sous-unités GluN1, GluN2A et GluN2B (169,175,176). Cette diminution est à la fois sélective (pas de modification du nombre ou de la morphologie des synapses, ni des autres structures synaptiques comme les AMPA-R, les GABA-R, ou les autres protéines synaptiques), réversible, et concentration dépendante. Le mécanisme causal, est un recouvrement des récepteurs par les Ac entraînant une redistribution à la surface des neurones, de la synapse vers l'espace extrasynaptique, puis une internalisation par endocytose (175).

Au niveau électrophysiologique, la technique du patch-clamp cellule entière permet d'étudier l'impact des Ac anti-NMDA-R sur la fonction synaptique. Les études ont montré que l'administration d'Ac anti-NMDA-R induit une modification des courants synaptiques spécifiques au NMDA-R et n'affectent pas les courants médiés par les AMPA-R (169). Plus précisément, les mEPSCs (courants post synaptiques excitateurs miniatures spontanés) des NMDA-R sont réduits suite à l'internalisation des NMDA-R, et la potentialisation à long terme (LTP) est inhibée au niveau des synapses des branches collatérales de Schaffer - CA1, dans des coupes hippocampiques de souris (177).

L'étude menée par Mikasova (176) a permis une grande avancée dans la compréhension des mécanismes d'action moléculaires des auto-Ac anti-NMDA-R sur le fonctionnement synaptique. Le fonctionnement synaptique glutamatergique est conditionné par le trafic des NMDA-R à la membrane plasmique, par des mécanismes d'endocytose et d'exocytose (178). Le trafic, la distribution de surface et le nombre des NMDA-R dans le compartiment synaptique dépendent de leur diffusion latérale (179), et sont régulés par le niveau d'expression du récepteur tyrosine kinase Ephrin B2 (EPHB2-R) (180,181) qui s'associe avec le NMDA-R via la région extracellulaire de NR1 (90) (**Figure 1**). Les techniques d'imagerie moléculaire à haute résolution, comme le suivi de molécule par nanoparticule marquée (quantum dot), ont permis d'étudier sur les neurones hippocampiques les coefficients de diffusion instantané, calculé pour chaque trajectoire de chaque récepteur, et l'impact des Ac anti-NMDA-R sur la dynamique des NMDA-R. Les résultats obtenus montrent que les Ac altèrent les propriétés du trafic et de la diffusion membranaire des NMDA-R, sans affecter les autres récepteurs ou canaux ioniques. Ils diminuent significativement le contenu des NMDA-R, à la fois ceux contenant les sous-unités GluN2A et GluN2B à la surface des neurones. Précisément, la présence d'Ac anti-NMDA-R altère différemment le trafic de surface et la distribution des sous types de GluN2 (GluN2A et GluN2B). Les Ac anti-NMDA-R induisent une modification du trafic des récepteurs de surface GluN2A, qui sont confinés et ancrés à la synapse en situation contrôle, mais deviennent très diffusibles et s'accumulent dans le compartiment extrasynaptique sous l'influence des Ac du patient. A l'inverse, les récepteurs de surface GluN2B, qui sont plus diffusibles et de localisation extrasynaptique en condition contrôle, deviennent très confinés sous l'influence des IgG du patient. Les Ac anti-NMDA-R ont également une action sur EPHB2-R puisqu'ils induisent une diminution de son confinement à la synapse et une diminution de la taille de ses clusters membranaires. La fixation des Ac empêche donc

l'interaction entre l'EPHB2-R et le NMDA-R, induisant une dispersion latérale de ces deux récepteurs normalement synaptiques. Cette interaction est rétablie par la présence du ligand de l'EPHB2-R qui induit une augmentation de l'interaction entre le NMDA-R et EPHB2-R, et un clustering des NMDA-R synaptiques, prévenant ainsi de l'effet des Ac. La présence d'Ac anti-EPHB2-R, dirigés contre un domaine extracellulaire, induit les mêmes effets sur le trafic membranaire des sous-unités du NMDA-R (augmentation de la surface de diffusion de GluN2A) que lors de l'administration des Ac anti-NMDA-R. Au final, la fixation des Ac des patients dans les encéphalites fragilise l'interaction entre l'EPHB2-R et le NMDA-R diminuant sa rétention synaptique, et aboutissant à une internalisation des NMDA-R (représenté en **Figure 8**).

Figure 8 – Impact des Ac sur le trafic des récepteurs NMDA



2- Anticorps anti-récepteur NMDA en population psychiatrique

2.1 Etudes dans la schizophrénie

Suite à la découverte de ces Ac, plusieurs authentiques encéphalites anti-NMDA-R passées inaperçues ont pu être diagnostiquées rétrospectivement et l'intérêt des cliniciens pour ce sujet a permis une meilleure identification des nouveaux cas dans les services de psychiatrie. Depuis 2011, plusieurs auteurs ont étudié la présence de différents types d' Ac anti-NMDA-R (ciblant GluN1 ou GluN2, d'isotype IgG, IgM, ou IgA) dans le sérum de patients atteints de troubles psychiatriques en l'absence de tout autre signe d'encéphalite. Mais les seules études en population psychiatrique, reposant sur les méthodes de détection qualitatives des Ac anti-GluN1 ont été réalisées dans la schizophrénie. Les résultats des études ayant évalué la séroprévalence des Ac anti-NMDA-R dans la schizophrénie et les autres troubles apparentés sont présentés dans le **Tableau 3**. Seulement la moitié de ces études retrouvent des Ac chez les patients, et la séroprévalence semble supérieure dans les PEP. Récemment, Pollak (182) a réalisé une revue quantitative de la prévalence des auto-Ac anti-NMDA-R dans les troubles psychotiques. Sur les sept études qu'il a retenues pour son analyse, il disposait des résultats des tests sériques de 1441 patients et de 1598 témoins sains. On note une hétérogénéité entre ces études concernant les caractéristiques des patients (âge, sexe, durée de la maladie), les méthodes de détection des anticorps, et dans la présence d'un groupe contrôle. Sur les 1441 patients, 115/1441 (**7.98%**, 95% CI 6.69–9.50) présentaient un résultat positif d'un test sérique pour les Ac anti-NMDA-R tout isotype confondu (IgG + IgM+ IgA). Au sein de ces patients, seuls 21 patients (**1.46%**, 95% CI 0.94–2.23) étaient positifs pour les IgG, les autres patients étant positifs pour les IgA et/ou les IgM. Seulement deux études sur les quatre disposant de groupe contrôle sain ont retrouvé des résultats positifs chez des sujets normaux, le plus souvent des IgM ou IgA. Au total, 144/1598

(**9.01%**, 95% CI 7.70–10.52) sujets sains avaient des Ac anti-NMDA-R (tout isotype confondu) dont seulement 5 (**0,3%**) des IgG. La différence n'était pas significative entre les cas et les contrôles en considérant l'ensemble des sous-classes d'immunoglobulines ($\chi^2 = 1.03$, $p = 0.31$).

Tableau 3 – Séroprévalence anti-NMDA-R dans la schizophrénie

Etude	Population étudiée	Isotype	Méthodes de détection	Résultats chez Sz	Résultats chez Ct
Zandi, 2011	PEP	IgG	IF CBA	3/46 (6,5%)	Pas de contrôle
Rhoads, 2011	Sz	IgG	IF CBA (Euroimmun) (NR1)	0/7 (0%)	0/3 (0%)
Tsutsui, 2012	Sz, SzAff	IgG	IF CBA (NR1/NR2b)	4/51 (7,8%)	Pas de contrôle
			Culture de neurone hippocampique		
Haussleiter, 2012	Trouble psychotique	??	IF CBA (Euroimmun) (NR1a/NR1a;NR1a/NR2b)	0/50 (0%)	Pas de contrôle
Masdeu, 2012	PEP	IgG	IF CBA (NR1)	0/80 (0%)	0/40 (0%)
			Immunohistochimie		
			Culture de neurone hippocampique		
Steiner, 2013	Sz aigüe	IgG, IgA, IgM	IF CBA (Euroimmun) (NR1a; NR1a/NR2b)	12/121 (9,9%)	1/230 (0,4%)
Hammer, 2013	Sz, SzAff	IgG, IgA, IgM	IF CBA (Euroimmun) (NR1; NR1/NR2b)	93/1081 (8,6%)	143/1325 (10,8%)

Résultats exprimés n/N (%), n : nombre de sujets positifs et N : nombre de sujets testés

Sz : schizophrènes, SzAff : trouble schizoaffectif, Ct : contrôles sains

CBA : Immunofluorescence indirecte sur cell-based assay (sous-unité NMDA-R transfectées dans HEK293)

(Euroimmun) : kit commercial, produit par Euroimmun®, Lübeck, Germany

Néanmoins si l'on considère uniquement les IgG, la séroprévalence des Ac anti-NMDA-R chez les patients était significativement plus grande par rapport aux contrôles ($\chi^2 = 11.70$, $p < 0.01$). Enfin, en restreignant l'analyse aux PEP, 14/272 (**5.15%**, 95% CI 3.02–8.52) des patients avaient un test sérique positif dont 5 (**1,8%**) des IgG. Alors que la séroprévalence était plus élevée chez les contrôles pour l'ensemble des sous-classes, la présence d'IgG était significativement plus élevées dans le sérum des PEP ($\chi^2 = 10.17$, $p < 0.01$).

L'étude de Hammer bien qu'elle comprenne la majorité des sujets semble être en désaccord avec les autres sur la fréquence des d'Ac chez les témoins, car elle retrouve une prévalence totale d'Ac qui n'est pas différente entre les patients et les contrôles. Si elle était exclu de l'analyse, seulement un des 273 sujets contrôles était positif, ce qui confirme les données d'autres études ayant recherché ces Ac chez un grand nombre de sujets sains (études en neurologie sur les encéphalites à Ac anti-NMDA-R) (127,137,183), et qui retrouvaient une grande spécificité des méthodes de détection qualitatives précédemment décrites. De plus, la seule étude ayant eu recours aux trois méthodes de détection précédemment décrites ne retrouvait pas d'Ac anti-NMDA-R chez les patients ou les sujets contrôles (184). Les auteurs suggèrent que l'âge élevé de leur population contrôle pourrait expliquer cette séroprévalence élevée chez les sujets contrôles. Cette étude est par ailleurs la seule à étudier l'impact fonctionnel in vitro de ces Ac en psychiatrie. Les auteurs, suggèrent, à l'appui d'un modèle animal, que la différence entre les porteurs sains et les porteurs atteints de troubles neuropsychiatriques serait liée à un défaut de perméabilité de la BHE actuelle ou passée.

2.2 Autres troubles psychiatriques

Des Ac anti-NMDA-R anti-GluN1 ont été retrouvés dans plusieurs situations cliniques évoquant initialement d'authentiques troubles psychiatriques variés (trouble obsessionnel compulsif, autisme, trouble conversif, trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques...) mais pour lesquelles le diagnostic d'encéphalite anti-NMDA-R a été établi d'emblée ou rétrospectivement (146,185–187). Dans les études précédemment citées, deux patients (premiers épisodes) sur 70 (2.8%) avec un diagnostic d'épisode dépressif majeur présentaient des IgA anti-NMDA-R, mais aucun Ac n'a été retrouvé chez les 37 patients avec un diagnostic de trouble de personnalité borderline (188). Hammer retrouve dans son étude des Ac anti-GluN1 chez 24/148

patients (16,2% tout isotype confondu et 3,4% pour IgG seules) souffrant de troubles affectifs, et 35/263 patients (13,3% tout isotype confondu et 0.4% pour IgG seules) parkinsoniens. Tsutsui signale lui des IgG anti-GluN1 chez 3 patients sur 5 testés souffrant de narcolepsie avec des symptômes psychotiques (hallucinations auditives et visuelles, idées délirantes) et seulement deux patients sur 10 avec une narcolepsie sans symptômes psychotiques suggérant un effet psychotogénique dans cette pathologie (189). Une étude réalisée dans la maladie d'Alzheimer, et les démences vasculaires ne retrouve aucune IgG anti-GluN1, mais confirme une association entre l'âge et la séroprévalence anti-NMDA-R tout isotype confondu, et discute là encore du rôle des IgM et IgA dans la genèse de symptômes psychotiques chez les patients déments à travers une BHE déjà altérée par ces deux conditions neurologiques (190). Ces résultats s'appuient sur de rares études ayant démontré l'effet pathogène (diminution de la densité synaptique en NMDA-R et courants médiés par NMDA-R) d'IgA anti-GluN1 issues du sérum de patients ayant un déclin cognitif progressif ou d'IgM anti-GluN1 dans les encéphalites herpétiques (166,191).

Il existe un grand nombre d'autres affections neuropsychiatriques où le rôle d'autres types d'Ac anti-NMDA-R est débattu. Il est vraisemblable que certaines pathologies dysimmunitaires ou non du SNC, puissent déclencher des réactions auto-immunes secondaires. C'est le cas des Ac anti-GluN2 dans le neurolupus où ils pourraient expliquer les symptômes neuropsychiatriques observés (192,193) ou des Ac anti-NMDA-R de type $\epsilon 2$ dans l'épilepsie et l'encéphalite de Rassmussen (159). Enfin signalons que des Ac anti-GluN2 ont ainsi été étudiés par des méthodes immuno-enzymatiques quantitatives, retrouvant des concentrations plus élevées dans chez les patients maniaques à l'admission en comparaison aux patients psychotiques ou aux sujets contrôles (194). De même, un score combinant différents marqueurs

inflammatoires dont la concentration de ces Ac semble plus élevé dans la manie que dans la dépression bipolaire, la schizophrénie ou chez les contrôles (195).

Anticorps anti-récepteur NMDA : revue de la littérature – L’essentiel

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons souhaité donner un aperçu des études ayant permis d’établir des connaissances cliniques précises, et d’élucider les mécanismes physiopathologiques en cause dans les encéphalites anti-NMDA-R. Ce syndrome qui associe des symptômes psychiatriques et neurologiques est lié à l’action d’un Ac de type IgG anti-GluN1(NR1), antagoniste du NMDA-R et dont les effets pathogènes ont été démontrés par plusieurs études in vitro et in vivo.

Les études menées en psychiatrie semblent confirmer une incidence accrue de ces IgG anti-NR1 dans le sérum des sujets schizophrènes en comparaison aux sujets contrôles, particulièrement lors des PEP.

III- Etude

Dans cette troisième partie, nous présentons le résumé du travail, réalisé au cours de mon année de Master 2 recherche, qui fut encadré par le Pr Marion Leboyer, le Dr Ryad Tamouza et le Dr Nora Hamdani. Cette étude, intitulée « Aspects immuno-inflammatoires des premiers épisodes psychotiques » et réalisée en 2013, est la première à s'intéresser à la séroprévalence anti-NMDA-R dans un échantillon de PEP collecté en France. De façon originale, nous avons également cherché à mettre en évidence d'autres manifestations dysimmunitaires (auto-Ac systémiques) et inflammatoires (cytokines sériques) ou des stigmates d'infections (Ac anti-infectieux) potentiellement inducteurs de ces réactions.

1- Hypothèses et objectifs

Notre hypothèse de travail est que certains patients présentant un premier épisode de psychose, pourraient présenter des signes biologiques manifestes de perturbations des réponses immuno-inflammatoires, et plus spécifiquement de rupture de tolérance aux molécules du soi.

Plus précisément, nous avons cherché à mettre en évidence dans une population de patients présentant un PEP la présence d'auto-Ac anti-NMDA-R (de type IgG anti-NR1) et à caractériser la sous population de patients porteurs de ces Ac anti-synaptiques sur le plan sociodémographique, clinique (DIGS, FIGS, OPCRIT) et biologique en mesurant différentes cytokines, ou en recherchant d'autres marqueurs d'auto-immunité en particulier des auto-Ac périphériques et des stigmates d'infection (HSV₁, HSV₂, CMV, et *Toxoplasma gondii*).

Cette recherche a été réalisée dans le cadre d'une étude collaborative, financée par l'ANR (Agence Nationale pour la Recherche, appel d'offre SAMENTA, projet « Automobil »), qui implique le pôle de psychiatrie et l'unité INSERM U 955 de Créteil

(Pr M Leboyer), le laboratoire Jean Dausset à St Louis (INSERM U940, Dr R Tamouza) et le Centre de Recherche en Neurosciences à Lyon (INSERM U1028, Pr Honnorat).

2- Matériel et méthodes

Mon rôle, au cours de cette étude a été de :

- Evaluer sur le plan clinique des patients, au sein du pôle de psychiatrie des Hôpitaux universitaires Henri Mondor (responsable du pôle : Pr Leboyer) à l'hôpital Albert Chenevier.
- Participer au dosage des cytokines et auto-Ac périphériques, au sein de l'équipe du Dr. Ryad Tamouza, à l'hôpital Saint Louis (INSERM U940)
- Participer au dosage des auto-Ac sériques anti-NMDA-R, au sein de l'équipe du Pr Honnorat à l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer. (INSERM U1028)
- Réaliser la saisie des données des patients inclus et l'analyse de l'ensemble des données cliniques et biologiques collectées. (eq15, Laboratoire de Psychiatrie Génétique, INSERM U955, IMRB)

2.1 Population d'étude

L'échantillon de patients présentant un PEP étudié dans cette étude a été constitué dans le cadre d'un projet collaboratif Européen FP7 « EU-GEI : European network of national schizophrenia networks studying Gene-Environnement Interaction », dirigé par Jim Van Os (Netherlands) (<http://www.eu-gei.eu>).

Ce projet vise à comparer l'incidence de troubles psychotiques entre différentes régions rurales et urbaines de pays européens, à identifier les facteurs environnementaux et leur interaction avec des facteurs génétiques, dans le développement de troubles psychotiques. Il s'agit donc d'une étude multicentrique se déroulant au sein de divers pays européens, incluant en France des patients issus de

deux régions: rurale (Clermont-Ferrand) et urbaine (Créteil). Chez ces patients, ont été réalisés : une évaluation clinique et cognitive, le recueil de données environnementales, et des prélèvements biologiques (ADN pour les analyses génétiques et sérum pour les analyses immunologiques).

Les patients analysés ici, sont originaires de trois aires de recrutement urbaines correspondant à trois secteurs psychiatriques du Val de Marne (94G06, 94G07 et 94G08). Leur inclusion et évaluation a été réalisée, entre décembre 2010 et novembre 2012, par le laboratoire de psychiatrie génétique (Eq15, U955) au sein du service de psychiatrie de l'hôpital Albert Chenevier. Un formulaire de consentement éclairé, préalablement approuvé par le CPP a été signé par chacun des participants. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le **Tableau 4**, et les diagnostics catégoriels retenus sont définis selon le DSM-IV TR.

Tableau 4 - Critères d'inclusion dans l'étude

Critères d'inclusion
Age > 18 et < 65 ans Affiliation à un régime de SS Signature du consentement éclairé Habitant un des secteurs suivants 94G06, 94G07, 94G08
<i>Au cours de la période de recrutement</i>
Présence d'un premier épisode psychotique correspondant aux diagnostics de :
Schizophrénie et autres troubles psychotiques
Schizophrénie Trouble schizophréniforme Trouble schizo-affectif Trouble délirant Trouble psychotique bref Trouble psychotique partagé Trouble psychotique non spécifié
Trouble de de l'humeur
Trouble dépressif majeur • épisode isolé, sévère, avec caractéristiques psychotiques • récurrent, épisode actuel sévère avec caractéristiques psychotiques Trouble Bipolaire type I • épisode actuel maniaque, sévère, avec caractéristiques psychotiques • épisode actuel mixte, sévère, avec caractéristiques psychotiques • épisode actuel dépressif, sévère, avec caractéristiques psychotiques Trouble Bipolaire type II • épisode actuel dépressif, sévère, avec caractéristiques psychotiques
Critères de non inclusion / exclusion
Pathologie somatique / intoxication aigue pouvant expliquer les manifestations cliniques Traitement reçu pour un épisode psychotique avant la période de recrutement Mesure de protection Difficultés majeures de compréhension

2.2 Evaluation clinique

Les patients ont été évalués lors d'entretiens semi-structurés où la passation de différentes échelles abrégées : Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) et l'OPérationnal CRITeria checklist for psychotic and affective illness (OPCRIT) ont permis de générer des diagnostics psychiatriques de l'épisode actuel, et d'évaluer plus finement les symptômes présents. Les antécédents familiaux de troubles psychotiques au premier degré ont été recueillis à l'aide de la Familial Interview for Genetic Studies (FIGS).

Plusieurs variables sociodémographiques ou cliniques ont été recueillies comprenant l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la consommation actuelle de tabac ou de cannabis, le délai depuis le début de l'épisode, et la présence d'antécédent personnel de maladies auto-immunes. Nous avons également noté quels étaient les symptômes psychotiques principaux présents au cours de l'épisode.

2.3 Détection des anticorps anti-NMDA-R

Les sérums de 40 patients ont été testés à Lyon (INSERM U1028, équipe du Pr Honnorat). Les IgG anti-GluN1(NR1) ont été mis en évidence dans le sérum selon la méthode originale décrite par Dalmau (Test NMDAr détaillé en *Annexe 1*).

Brièvement, ce protocole consiste en l'utilisation de cellules vivantes HEK 293 (Human Embryonic Kidney) transfectées avec de l'ADN codant pour la sous-unité NR1 couplé à la GFP (Green Fluorescent Protein) ainsi que la sous-unité NR2b du récepteur. Les cellules transfectées sont incubées avec les sérums dilués au 1/10^{ème}, puis en présence d'un Ac secondaire et de DAPI (4,6-diamidino-2-phenylindole). Au microscope à fluorescence, les cellules ont toutes une fluorescence verte (correspondant à la transfection NR1-GFP) et bleue au niveau de leur noyau (coloration par le DAPI), les échantillons positifs ont en plus une fluorescence rouge membranaire (correspondant aux Ac).

2.4 Dosage des cytokines

Le dosage des cytokines et des auto-Ac périphériques a été réalisé au sein de l'équipe du Dr. Ryad Tamouza, à l'hôpital Saint Louis (INSERM U940) pour les 40 patients de l'échantillon. Nous avons choisi d'analyser plusieurs cytokines dont l'élévation dans les troubles psychotiques a été confirmée par plusieurs méta-analyses (48). Il s'agit de cytokines proinflammatoires (IFN- α 2, TNF- α), de chimiokines qui jouent un rôle majeur dans le déclenchement des réponses immunitaires innées (Eotaxin, IP-10, MCP-1, MIP-1 β) et de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, GM-CSF).

Les sérums ont été testés en duplicata, en utilisant un kit Millipore™ « MILLIPLEX Human Cytokine PREMIXED 26 Plex » et le LABScan™ 100. Cette technologie utilise les propriétés de microbilles en polystyrène qui sont revêtues d'un Ac de capture spécifique d'une molécule et émettent deux types de fluorescence. La présence de plusieurs types de billes dont chacun présente un Ac spécifique différent permet de détecter de nombreuses molécules en une seule réaction (multi-test). Les échantillons sont d'abord mis en présence des microbilles, l'antigène s'il est présent dans le sérum se fixe à sa surface. Puis le mélange est incubé en présence d'un Ac de détection et d'un conjugué de streptavidine-phycoérythrine. Les billes passent alors rapidement devant deux lasers qui excitent les deux colorants présentés par les billes. Une analyse informatique permet en fonction de la fluorescence détectée, d'identifier le test (1^{ère} fluorescence intrinsèque à la bille) et de quantifier le résultat (2^{ème} fluorescence liée à fixation de l'Ac de détection et du conjugué). Les valeurs retenues ont été déterminées en prenant la moyenne des deux tests réalisés en duplicata. Les tests pour lesquels la valeur était indétectable ont été considérés comme nuls pour faciliter l'analyse statistique en variable continue, lorsqu'elle était réalisable. Les courbes standards permettant de calculer les concentrations de chaque analyte, selon une méthode de régression logistique à cinq paramètres, ont été créées à l'aide du logiciel Luminex 100 IS Software®.

2.5 Détection des auto-anticorps « périphériques »

Les Ac anti-nucléaires (AAN), anti-tissus, et anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) sont détectés selon une méthode d'immunofluorescence indirecte sur des cellules HEp2 (cellules de carcinome laryngé humain) pour les AAN, sur triple substrat (coupe de foie, rein et estomac de rat) pour les anti-tissus, et sur des polynucléaires neutrophiles humains pour les ANCA. Leur taux a été mesuré et leur spécificité

déterminée en cas de titres élevés et de marquage évocateur par des méthodes ELISA.

Les Ac anti-thyropéroxydase (TPO), anti-thyroglobuline (TG), anti-insuline, anti-facteur intrinsèque (FI) et anti-transglutaminase de type G (Tg-G) ont été détectés à l'aide d'un semi-automate Chorus™ basé sur des méthodes immuno-enzymatiques et sur la fixation du complément. Les seuils de détection en unité internationales des différents auto-Ac dosés, ainsi que les maladies auto-immunes dans lesquels ils sont habituellement rencontrés sont fournis en *Annexe 2*.

2.6 Détermination des sérologies infectieuses

Les tests ont été réalisés pour 33 des 40 patients au Stanley Laboratory of Developmental Neurovirology, Baltimore, Maryland, USA. La détermination des sérologies IgG pour HSV₁, HSV₂, CMV et *Toxoplasma gondii* est basée sur des méthodes immuno-enzymatiques. La séropositivité a été définie par un taux d'IgG > 10 Unités Internationales.

2.7 Analyses statistiques

Les tests du Chi² (ou test exact de Fisher) ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et les tests t de Student (ou test non paramétrique de Mann-Whitney) pour les variables quantitatives. Les différentes analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA® ou R (<http://www.R-project.org>).

3- Résultats

3.1 Auto-anticorps anti-NMDA-R

Sur les 40 patients présentant un diagnostic de premier épisode psychotique, 5 (12,5%) étaient positifs pour le test NMDAr. Les tests ont été lus en aveugle par deux techniciens différents et ceux dont les résultats étaient considérés comme douteux ont été répliqués pour confirmer le diagnostic. Des exemples de résultats sont montrés en

Figure 9.

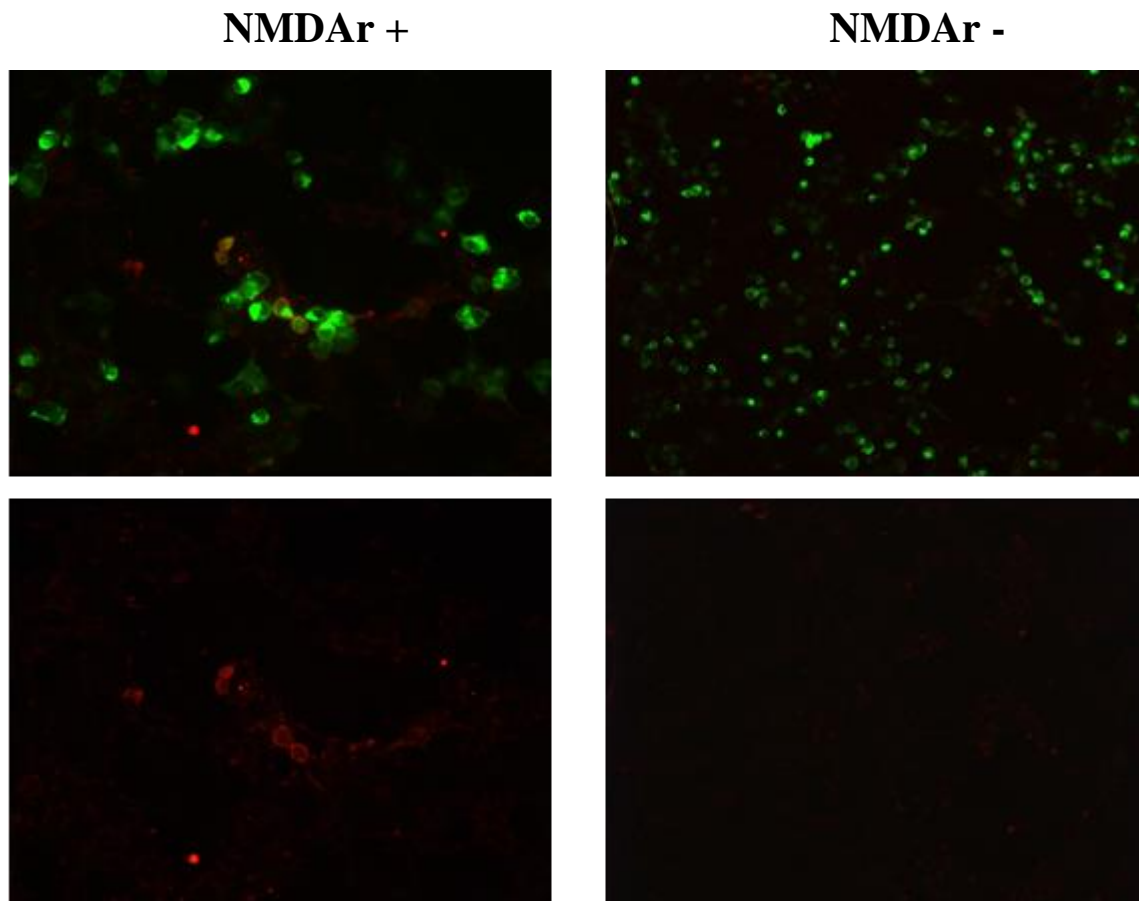


Figure 9 - Résultats du test NMDAr sérique réalisé par CBA

Partie supérieure : visualisation des cellules HEK surexprimant le récepteur au NMDA (NR1/GFP-NR2b)

Partie inférieure : en cas de présence de l'anticorps (NMDAr+) marquage membranaire des cellules HEK

Nous avons ensuite divisé notre échantillon en deux groupes constitués des patients séropositifs « NMDAr+ » et séronégatifs « NMDAr- » pour les IgG anti-GluN1(NR1), pour chercher à décrire si les patients séropositifs présentaient des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, ou biologiques particulières.

3.2 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Dans notre échantillon, l'âge moyen des patients était de 31,1 ans ($\pm 11,1$), et le sex-ratio H/F de 1,5 (40 % de femmes et 60% d'hommes). Bien qu'on observe une surreprésentation du sexe masculin ou des patients non caucasiens dans le groupe NMDAr+, ces résultats n'atteignent pas le seuil de significativité (voir **Tableau 5**). Par

contre, l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la consommation de tabac, de cannabis ou les antécédents familiaux de psychose ne différaient pas entre les deux groupes.

Les diagnostics catégoriels retenus étaient respectivement : Schizophrénie et autres troubles délirants apparentés (47,5 %), épisode maniaque ou mixte sévère avec caractéristiques psychotiques (35%), épisode dépressif sévère avec caractéristiques psychotiques (10 %) et trouble schizo-affectif (7,5%). Ne disposant pas de la durée totale de la phase active de la maladie, ni du fonctionnement social prémorbide, nous ne pouvons différencier les diagnostics de schizophrénie, de trouble schizophréniforme, et de trouble psychotique bref. Les Ac anti-NMDA-R ont été retrouvés dans l'ensemble des diagnostics présents dans notre échantillon.

Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon

		NMDAr -	NMDAr+	p
Effectif		35	5	-
		87,50%	12,50%	
Age en années *		31,5 ± 11	28 ± 12,5	0,51
Sexe	masculin	42,86%	80,00%	0,12
	féminin	57,14%	20,00%	
Antécédent familial psychose	non	81,82%	75,00%	0,49
	oui	18,18%	25,00%	
Origine ethnique	caucasien	44,12%	20,00%	0,38
	autres	55,88%	80,00%	
Consommation actuelle de tabac	non	51,52%	50,00%	1
	oui	48,48%	50,00%	
Consommation actuelle de cannabis	non	72,73%	80,00%	1
	oui	27,27%	20,00%	
Délai en jours depuis le début de l'épisode *		560 ± 1057	851 ± 2075	0,41

* Variables quantitatives : moyenne ± écart-type

Les symptômes psychotiques prédominaient sur les symptômes affectifs chez les patients **#2** et **#5**, à l'inverse des patients **#3** et **#4**. Les caractéristiques cliniques des patients NMDAr+, dont les symptômes psychotiques prépondérants sont résumés

dans le **Tableau 6**. Par ailleurs, les symptômes présentés au cours de l'épisode ne différaient pas de manière significative entre les deux groupes.

Tableau 6 - Diagnostic et principaux symptômes des patients NMDAr+

Patient	Age	Sexe	Délai *	Diagnostic	Symptômes positifs	Symptômes négatifs
#1	22	M	186	Trouble schizo-affectif	Délire de persécution	Anergie
#2	21	M	75	Episode Maniaque / Mixte	Délire de persécution	Non
#3	18	M	60	Schizophrénie et troubles délirants apparentés**	Délire de grandeur, trouble du cours de la pensée	Emoussement affectif, anergie
#4	49	M	2449	Schizophrénie et troubles délirants apparentés	Délire de persécution, de grandeur, d'influence Trouble du cours de la pensée	Emoussement affectif
#5	30	F	28	Dépression	Délire de persécution, d'influence Hallucinations acoustico-verbales, écho de la pensée et commentaires des actes	Anergie

* Délai entre début de l'épisode et évaluation en jours

** Trouble schizophréniforme, Trouble psychotique bref

3.3 Cytokines sériques

Notre étude semble montrer des taux plus importants d'IP-10 dans le groupe NMDAr+. L'Interferon induced Protein 10 (IP-10) est une chimiokine produite par différents types cellulaires en réponse à l'IFN- γ . Son récepteur est exprimé préférentiellement par les lymphocytes de type Th1, elle joue donc un rôle majeur dans les réponses immunitaires à médiation cellulaire. Néanmoins, les concentrations des cytokines ne différaient pas de manière significative entre les deux groupes voir **Tableau 7**).

Tableau 7 : Concentrations sériques des cytokines

	NMDAr -	NMDAr+	p
Eotaxin	186,5 ± 509	122 ± 39,1	0,78
G-CSF	38,7 ± 31,4	42,7 ± 24,2	0,78
GM-CSF	6,1 ± 11,5	2,1 ± 3,0	0,44
IFNα2	8,4 ± 9,1	3,7 ± 3,6	0,27
IP-10	413,1 ± 243,6	604,2 ± 266,1	0,11
MCP-1	541,3 ± 193,8	602,5 ± 226,0	0,52
MIP1β	45,6 ± 39,6	41,3 ± 16,0	0,81
TNFα	10,8 ± 3,6	11,6 ± 8,6	0,63

Moyenne ± Ecart-type en pg/mL

3.4 Auto-anticorps « périphériques »

Au sein du groupe NMDAr-, deux patientes présentaient des antécédents de maladie auto-immune (maladie de Gougerot-Sjögren et Lupus cutané probable). Aucun des patients du groupe NMDAr+ n'avait de diagnostic clinique connu de maladie auto-immune. La proportion de patients porteurs d'auto-Ac « périphériques » était similaire entre les deux groupes. Les Ac anti-TG n'ont été retrouvé que chez un patient NMDAr+. Les Ac anti-TPO n'ont eux été retrouvés chez aucun patient.

3.5 Sérologies infectieuses

Les sérologies infectieuses ont été analysées chez 4 des 5 patients NMDAr+ et 29 des 35 patients NMDAr-. S'agissant d'Immunoglobuline de type G et non M, ce sont des cicatrices sérologiques et non des témoins d'une infection récente. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes quel que soit le pathogène considéré. Les résultats des sérologies auto-immunes et infectieuses sont résumés dans le **Tableau 8**.

Tableau 8 – Auto-anticorps périphériques et anticorps anti-infectieux

	NMDAr -	NMDAr+	P
Auto-anticorps "périphériques"			
Anti-nucléaires	37%	20%	0,64
Anti-tissus	25%	40%	0,6
ANCA	9%	0%	1
Anti-TG	0%	20%	0,12
Anti-Insuline	6%	0%	1
Anti-FI	3%	0%	1
Anti-Tg G	3%	0%	1
Anticorps anti-infectieux			
HSV1	65%	50%	0,61
HSV2	27%	0%	0,55
CMV	86%	75%	0,5
T.gondii	59%	50%	1

Etude – L'essentiel

Dans notre échantillon, 5 sujets sur 40 souffrant d'un PEP (12,5%) présentaient des IgG anti-GluN1(NR1) sériques mis en évidence en cell-based assay. Alors que ces Ac ont été initialement mis en évidence dans des encéphalites limbiques paranéoplasiques, ces résultats prouvent la présence de marqueurs d'auto-immunité anti-synaptique dans une population de patients psychotiques dépourvus de manifestation neurologique.

En raison de la faible taille de notre échantillon, nous n'avons pu mettre en évidence de différence significative sur le plan sociodémographique, clinique, ou biologique chez les patients qui en étaient porteurs. Néanmoins, les individus séropositifs étaient plus souvent des hommes à l'inverse des encéphalites et d'origine non caucasienne comme ces dernières. Les diagnostics retenus, bien qu'instables au premier épisode, comprenaient à la fois des psychoses affectives et non affectives évoquant la présence de ce marqueur dans un large spectre de troubles psychotiques. Certains agents infectieux sont susceptibles d'induire chez ces patients des réactions auto-immunes périphériques ou anti-SNC, impliquant les réponses immunitaires à médiation cellulaire (élévation de CK Th1 comme l'IP-10) et humorale (production d'IgG).

IV- Discussion

Résultats principaux apportés par ce travail :

En conclusion de ce travail, reprenant les données de la littérature neurologique et psychiatrique et notre propre expérience sur ce sujet novateur et passionnant, nous pouvons affirmer qu'il existe un nombre considérable d'arguments indiquant le rôle étiopathogénique de processus auto-immuns notamment anti-NMDA-R dans les PEP. La présence des Ac anti-NMDA-R chez certains sujets psychotiques soulève de nombreuses questions nosologiques, cliniques, ou physiopathologiques et pourrait argumenter en faveur de l'utilisation de traitements immunologiques en cas de symptômes invalidants persistants. Cependant leur pathogénicité doit être établie comme elle l'a été en neurologie, avant de discuter le recours à des thérapeutiques immunosuppressives plus agressives.

En effet, certains facteurs de risque génétiques et environnementaux de trouble psychotique, pourraient expliquer les perturbations des réponses immunitaires en périphérie et dans le SNC, ou l'agrégation personnelle ou familiale de ces troubles avec d'autres maladies auto-immunes. De plus, l'hypofonctionnement du NMDA-R qui sous-tend la majorité des symptômes schizophréniques, pourrait être en partie dû à l'action antagoniste de l'acide kynurénique sur le NMDA-R. Ce modulateur allostérique négatif du NMDA-R est un métabolite du tryptophane et de la kynurénine produit par les cellules gliales en cas d'inflammation chronique périphérique et/ou de neuroinflammation de bas grade. La découverte par Dalmau en 2007 des Ac anti-NMDA-R en neurologie a fourni un lien physiopathologique encore plus direct entre les hypothèses immuno-inflammatoires et glutamatergiques dans les psychoses.

Le concept d'encéphalite anti-NMDA-R liée à l'action pathogène d'IgG anti-GluN1, est aujourd'hui parfaitement reconnu par la communauté médicale et scientifique. En effet, les manifestations cliniques compatibles avec les modèles d'antagonisme du NMDA-R, les études in vitro et in vivo démontrant leur effet pathogène, ou encore les effets des thérapeutiques immunologiques soutiennent largement cette hypothèse. Plusieurs études ont confirmé depuis 2010, une séroprévalence d'IgG anti-GluN1 chez les patients schizophrènes significativement supérieure à celle des sujets contrôles. Une incidence accrue de ces Ac dans les PEP semblent par ailleurs valider l'hypothèse selon laquelle les marqueurs de processus pathogènes précoces au cours du développement, pourraient disparaître au cours de l'évolution de la maladie ou sous l'influence des traitements psychotropes.

Notre étude portant sur un échantillon de 40 PEP, recruté dans différents secteurs psychiatriques du Val de Marne, a détecté ces IgG anti-GluN1 dans le sérum de 5 patients (12.5%), confirmant ainsi les résultats de plusieurs études précédentes. Les diagnostics évoqués pour ces patients, au premier épisode, regroupaient une large gamme de troubles psychotiques comprenant des psychoses affectives et non-affectives. Nous n'avons pu mettre en évidence de caractéristique sociodémographique, clinique ou biologique particulière chez les patients séropositifs anti-NMDA-R. Néanmoins ces patients ne semblaient pas représentatifs du terrain (femme, associé à un tératome ovarien), ou du tableau clinique (symptômes psychotiques et neurologiques) habituel rencontré dans les encéphalites. De façon originale nous avons également pu décrire plusieurs molécules des réponses immuno-inflammatoires, des marqueurs d'auto-immunité « périphériques » et des stigmates d'infection chez ces patients à la recherche d'un terrain prédisposant aux maladies auto-immunes.

Limites et précautions dans l'interprétation de ces résultats :

Bien qu'il existe de forts arguments faisant suspecter que ces Ac puissent jouer un rôle étiopathogénique chez certains patients psychotiques, plusieurs interrogations subsistent et l'interprétation des résultats fournis par ce travail requiert certaines précautions devant les risques potentiels des thérapeutiques immunologiques qui pourraient être discutées.

L'hypothèse immuno-inflammatoire dans les psychoses a connu un regain d'intérêt au cours des dernières années et plusieurs études ont pu répliquer l'association de ces troubles à des facteurs de risque immunologiques, des perturbations des réponses immunitaires, ou à certaines maladies auto-immunes. La contribution exacte de ces facteurs dans l'apparition de la maladie reste inconnue et les mécanismes physiopathologiques potentiellement en cause doivent être précisés. De plus, les schizophrénies constituent un groupe de maladie multifactorielle et très hétérogène d'un point de vue étiologique, il est donc vraisemblable qu'une proportion modérée de cas pourrait être directement liée à des causes dysimmunitaires. Bien qu'un hypofonctionnement glutamatergique NMDA explique de façon plus exhaustive les symptômes observés dans la schizophrénie, les stratégies thérapeutiques visant à potentialiser l'activation de ce récepteur montrent des effets modestes et le mécanisme d'action principal des antipsychotiques usuels est un blocage des récepteurs dopaminergiques D2. La formation excessive d'acide kynurénique chez certains patients fournit un lien intéressant entre ces deux hypothèses mais suppose une hyperpolarisation Th2 des réponses immunitaires qui n'a pu être confirmée par plusieurs méta-analyses comparant les cytokines sériques de patients schizophrènes ou souffrant d'un PEP à des sujets contrôles (48,196). En effet, les études récentes

suggèrent plutôt des altérations complexes impliquant à la fois les réponses immunitaires à médiation humorale (Th2) et celles à médiation cellulaire (Th1) au niveau systémique comme au niveau du SNC.

Les encéphalites limbiques anti-NMDA-R représentent une entité clinique potentiellement curable bien définie, due à l'action d'un marqueur pathogène spécifique : les IgG anti-GluN1. Or la découverte de formes frustres ou survenant sur des terrains plus atypiques fait discuter l'existence d'un spectre clinique comprenant des formes neurologiques ou psychiatriques pures, en plus du tableau neuropsychiatrique classique. Ainsi, selon Bechter et al. certains cas de schizophrénie pourraient être considérés comme des encéphalites frustres, situées dans un continuum clinique de sévérité croissante, en lien avec la pathogénicité des Ac, et aboutissant aux cas d'encéphalite pleinement constituées (197). Plusieurs études ont recherché la présence d'Ac ciblant le NMDA-R (antiGluN1 de type IgM, IgA, ou IgG, antiGluN2, ou de type $\epsilon 2$) en neuropsychiatrie, supposant un rôle étiopathogénique de ces marqueurs. Alors que plusieurs études ont confirmé la pathogénicité des IgG anti-GluN1 en neurologie, peu d'études fonctionnelles ont démontré un effet des IgA ou des IgM. Les différentes revues quantitatives des Ac anti-GluN1 dans la schizophrénie confirment une séroprévalence accrue des IgG anti-NR1 en comparaison aux témoins, cependant l'incidence de ce marqueur reste relativement rare même au sein des PEP chez lesquels ils semblent plus fréquents (1,8%). Alors que les Ac anti-NMDA-R sont systématiquement retrouvés dans le LCR des encéphalites, aucune étude en psychiatrie n'a étudié le LCR des patients, en dehors de celle de Steiner où deux cas ont été rétrospectivement considérés comme d'authentiques encéphalites. De plus, le gold-standard pour la détection des Ac anti-NMDA-R dans les encéphalites repose sur la réalisation conjointe des trois différentes techniques précédemment citées. Hors,

seule l'étude de Masdeu a utilisé ces approches complémentaires, ne retrouvant pas de sujet ou de contrôle positif (184). Nous ne pouvons donc exclure que certains résultats de ces études constituent des faux-positifs. Une seule étude s'est intéressée à l'impact fonctionnel in vitro des Ac retrouvés chez les sujets schizophrènes. Hammer et al. suggèrent à l'appui d'un modèle animal que la différence entre les sujets schizophrènes et les témoins séropositifs anti-NMDA-R, résulte d'un défaut de perméabilité de la BHE liés à des traumatismes neurologiques ou des complications néonatales (163). Comme l'ont récemment souligné Titulaer et Dalmau, cette théorie semble infondée au regard des nombreux postulats erronés et limites de cette étude (198). Les auteurs présument de l'effet pathogène des sous-classes IgM et IgA qui n'a pourtant pas été établi solidement ou de leur pertinence clinique alors qu'ils semblent peu spécifiques comme le sont les Ac dirigés contre GluN2. La supposition selon laquelle les antécédents de traumatisme neurologique ou de complication néonatale sont susceptibles d'altérer de façon permanente la BHE, facilitant l'accès des Ac au SNC et induisant des déficits permanents chez les patients est également hâtive. Dans leur modèle animal, il n'existe pas de preuve que les Ac humains franchissent la BHE, accède au SNC et altère la fonction du NMDA-R. De plus, contrairement aux autres modèles murins d'hypofonctionnement NMDA-R, les auteurs observent une augmentation d'activité des souris en champ ouvert, et imputent cet effet comportemental aux seuls Ac anti-NMDA-R sans avoir pour autant recherché d'autres Ac anti-neuronaux.

Notre étude a confirmé la présence des IgG anti-NR1 au sein d'un échantillon de PEP, dans une proportion supérieure (12,5%) à celle précédemment décrite dans la littérature. Les manifestations psychiatriques dans les EL anti-NMDA-R comme ceux des cas psychiatriques purs sont réputés difficiles à classer entre psychoses affectives

et non affectives, et les diagnostics retenus chez nos patients peuvent changer au cours de l'évolution de la maladie. Une évaluation psychiatrique ultérieure, permettrait peut-être de rectifier les diagnostics établis initialement. Bien que comparable à ceux de la majorité des autres études, notre effectif est de trop petite taille pour démontrer statistiquement des particularités cliniques chez les patients NMDAr+. Nos patients ne présentaient pas de signe manifeste de pathologie somatique lors de leur évaluation, cependant nous ne disposons pas d'examens cliniques somatiques ou complémentaires les concernant. Comme la majorité des précédentes études, notre méthode de détection ne reposait que sur une technique parmi les trois nécessaires au diagnostic de certitude, ne pouvant exclure encore le risque de faux-positifs.

Les cytokines sont des molécules extrêmement labiles, dont le dosage requiert des conditions de prélèvement, de stockage et d'acheminement très strictes et standardisées. Nous ne pouvons exclure que le non-respect de certaines de ces règles puisse expliquer leur absence ou impacter nos résultats. De plus, nous n'avons pas pu prendre en compte l'IMC (indice de masse corporelle) dans leur comparaison contrairement à d'autres facteurs confondants potentiels (âge, sexe, origine ethnique, traitement). Différents auto-Ac « périphériques » ont été découverts chez les patients des deux groupes, ils sont parfois spécifiques de maladies auto-immunes potentiellement graves et peuvent précéder l'émergence des symptômes de plusieurs années. Pourtant ils peuvent également être présents chez des sujets sains, sous l'effet des traitements et dans d'autres situations pathologiques (cancer, dommages tissulaires étendus). Nous ne pouvons exclure, surtout pour les Ac dont les titres étaient faibles qu'il s'agisse de faux-positifs. Nous nous sommes également intéressés à l'existence chez nos patients d'infections neurotropes passées potentiellement inductrices de réponse anti-NMDA-R, il est cependant important de noter que ces infections sont relativement fréquentes en population générale et que la présence d'Ac

anti-infectieux ne peut permettre à elle seule de conclure quant au rôle étiopathogénique de ces agents infectieux dans le développement d'une rupture de tolérance aux molécules du soi.

Questions en suspens et recommandations pour les futures recherches :

La découverte de ce marqueur potentiellement pathogène dans les troubles psychotiques soulève auprès des psychiatres et des chercheurs en neurosciences, plusieurs questions que nous allons tenter d'aborder. Nous suggérerons également certaines recommandations pour les futures recherches portant sur ce sujet.

Sur le plan nosologique, selon la CIM-10 ou le DSM-5, la présence d'un marqueur biologique dont la pathogénicité serait établie, exclurait les diagnostics psychiatriques usuels de troubles psychotiques et ces patients recevraient probablement le diagnostic de « Trouble psychotique secondaire à une affection médicale générale ». La promesse de voir apparaître certains marqueurs biologiques dans les classifications psychiatriques du DSM-5 n'a pu malheureusement être tenue. Néanmoins il est probable à l'avenir que la découverte de nouveaux marqueurs pathogènes comme le fit celle des Ac anti-synaptiques (anti-NMDA-R, anti-VGKC, anti-mGluR5...), rendra encore plus poreuse la frontière séparant les troubles mentaux fonctionnels et organiques. L'étude des PEP qui regroupent plusieurs diagnostics catégoriels dans ce sujet démontre une nouvelle fois la pertinence d'approche transnosographique dans l'étude des mécanismes étiopathogéniques en cause dans les troubles psychiatriques.

Sur le plan clinique, ces résultats incitent les psychiatres à mieux identifier et prendre en charge les comorbidités inflammatoires et auto-immunes systémiques

fréquemment présentes chez les patients schizophrènes ainsi qu'à évoquer de façon systématique une étiologie organique en particulier encéphalitique (anti-NMDA-R, anti-VGKC, anti-mGluR5...) devant un premier épisode de psychose. Les patients schizophrènes séropositifs anti-NMDA-R pourtant dépourvus de manifestations neurologiques pourraient, comme l'a suggéré Kayser, avoir une EL méconnue et rechuter sous une forme plus complète de la maladie en absence de traitement adapté (148). La recherche d'une pathologie somatique (encéphalite, maladie auto-immune, cancer) devrait être réalisée systématiquement en cas de positivité du test, compte tenu de leur gravité potentielle et de l'existence de traitement curatif. Dans le contexte actuel de l'essor de la médecine personnalisée, l'identification de sous-groupe de patients chez qui ce marqueur biologique est associé à certaines caractéristiques cliniques (résistance et effets secondaires des traitements, comorbidités somatiques en particulier auto-immunes, signes neurologiques mineurs, âge de début inhabituel, ou autre atypicité clinique) ou paracliniques (anomalie à l'EEG, à l'IRM ou du LCR), pourrait indiquer des thérapeutiques plus proches des mécanismes étiopathogéniques responsables.

Sur le plan physiopathologique, nous avons revu que le rôle pathogène des IgG anti-GluN1 est largement établi dans les encéphalites mais qu'il reste à être démontré en psychiatrie, de même que celui des autres isotypes anti-GluN1 décrits. La recherche des épitopes ciblés, des isotypes présents, du site de production, des régions anatomiques de distribution, des effets cellulaires et moléculaires, ou la titration des Ac des patients psychotiques permettra d'évaluer leur pouvoir pathogène, et de clairement identifier les mécanismes physiopathologiques impliqués. Les mécanismes de production et les effets pathogènes des Ac anti-NMDA-R dans les EL, chez les patients psychotiques et les contrôles devront être comparés au moyen d'études in

vitro tissulaire, cellulaire et d'imagerie moléculaire. Ces résultats permettront de discuter la pertinence d'un modèle théorique considérant certains troubles psychotiques d'étiologie dysimmunitaire comme des encéphalites frustres situés dans un spectre clinique constitués de formes classiques mais aussi de formes neurologiques et psychiatriques pures. L'existence d'effets liés à ces Ac chez nos patients présuppose bien entendu leur accès au parenchyme cérébral ou leur synthèse locale. Plusieurs auteurs ont donc suggérer qu'une altération de la BHE était un facteur supplémentaire nécessaire aux effets psychotogéniques des Ac. Bien que la littérature semble en défaveur d'anomalies structurales majeures de la BHE dans la schizophrénie, l'hypothèse d'une dysfonction des cellules endothéliales qui la compose induite par le stress oxydatif et/ou une inflammation systémique semble vraisemblable chez certains patients (199). De plus dans certains tableaux neurologiques associés à la présence d'Ac anti-synaptique comme le syndrome de Morvan (Ac anti-CASPR2) les Ac ne sont pas retrouvés systématiquement dans le LCR (200). Les prochaines études devraient également rechercher ces Ac dans le LCR des patients séropositifs, ainsi qu'une éventuelle synthèse intrathécale (taux Ac LCR/sérum > 4), des bandes oligoclonales, des anomalies de la cellularité, une hyperprotéinorachie, ou une altération du rapport Albumine LCR/sérum reflet d'une altération de la BHE. L'hypothèse d'une prédisposition immunitaire et du rôle d'agent infectieux dans les mécanismes responsables du développement d'une réaction auto-immune anti-NMDA-R reste à élucider aussi bien en neurologie qu'en psychiatrie. Les prochaines études devraient également préciser l'existence d'antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes et rechercher comme nous l'avons fait des auto-Ac périphériques. Certains agents infectieux sont susceptibles d'induire ces réactions par l'activation de lymphocytes auto-réactifs, par mimétisme moléculaire (réaction croisée avec un antigène du soi), ou suite à la libération dans la circulation

sanguine d'auto-antigène (NMDA-R) normalement isolé du système immunitaire par la BHE (dégâts tissulaires induits par infection du SNC, un traumatisme neurologique). Dans les formes paranéoplasiques, certains cancers ovariens comme les tératomes ou les cancers pulmonaires à petites cellules expriment des cellules nerveuses contenant des antigènes synaptiques expliquant le développement d'une réaction auto-immune en périphérie, les incidences de ces tumeurs dans les différentes formes cliniques associées aux Ac anti-NMDA-R (sujet sain, EL, ou trouble psychotique) devront être comparées.

Avenir et perspectives :

L'exploration des patients porteurs de ces Ac se poursuit puisque plusieurs d'entre eux ont été convoqués depuis 2013 au sein du service de psychiatrie de l'hôpital Henri Mondor, pour une nouvelle évaluation psychiatrique, confirmer la positivité du test dans le sérum et le LCR, et réaliser des examens complémentaires à la recherche d'autres signes d'encéphalite ou de l'existence d'une pathologie tumorale associée.

Le projet ANR « Automobil » débuté en 2013 au sein du pôle de psychiatrie des hôpitaux universitaires Henri Mondor et d'autres services psychiatriques universitaires français va permettre de poursuivre l'étude du rôle de réactions auto-immunes anti-synaptiques dans les PEP. Il permet de poursuivre les collaborations entre les différentes équipes de recherche (U955 Pr Leboyer, U940 Dr Tamouza, U1028, Pr Honnorat) qui m'ont accueilli au cours de mon année de Master 2, en plus de l'équipe de l'institut interdisciplinaire de Bordeaux (UMR5297 Laurent Groc) et vise à :

- Identifier et purifier des auto-Ac anti-synaptiques au sein d'une population de premier épisode psychotique,
- Caractériser sur le plan clinique et immunologique les patients positifs

- Utiliser ces auto-Ac pour appréhender leurs conséquences fonctionnelles sur la mobilité des récepteurs et le fonctionnement neuronal au moyen d'études in vitro cellulaire et moléculaire

Outre le projet « Automobil », plusieurs autres projets d'immunopsychiatrie sont en cours d'élaboration impliquant le service de psychiatrie de l'hôpital Albert Chenevier et seront pour moi l'occasion de poursuivre une activité clinique auprès de patients psychotiques, de satisfaire ma curiosité pour les relations complexes qui unissent le système immunitaire au système nerveux central, tout en contribuant à une meilleure compréhension des causes responsables de pathologies psychiatriques sévères comme les psychoses.

V- Conclusion

En résumé, plusieurs des facteurs de risque génétiques et environnementaux identifiés dans les psychoses peuvent être à l'origine d'anomalies immuno-inflammatoires et/ou de processus auto-immuns potentiellement pathogènes, dans les troubles psychotiques. L'hypofonctionnement du NMDA-R, qui est comme un mécanisme central dans la schizophrénie, pourrait être dû notamment à la formation d'acide kynurénique par la glie en réponse à une inflammation systémique ou une neuroinflammation de bas grade. De manière plus directe, les Ac anti-NMDA-R découverts dans les encéphalites limbiques interrogent sur le lien entre auto-immunité et dysrégulation glutamatergique dans les psychoses et la présence de formes psychiatriques pures potentiellement curables chez certains de nos patients. De fait, plusieurs équipes ont signalé leur présence dans le sérum de patients psychotiques et notre propre étude a confirmé une incidence relativement fréquente (12,5%) dans un échantillon de 40 sujets présentant un premier épisode psychotique. Cependant, les mécanismes physiopathologiques en cause restent à préciser et les effets pathogènes doivent être démontrés comme en neurologie, avant de discuter l'indication de thérapeutiques immunologiques potentiellement agressives chez nos patients.

VI- Bibliographie

1. WHO | The global burden of disease: 2004 update [Internet]. Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
2. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, « Just the Facts » What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr Res. juill 2008;102(1-3):1- 18.
3. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Smoller JW, Craddock N, Kendler K, Lee PH, Neale BM, et al. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. Lancet. 20 avr 2013;381(9875):1371- 1379.
4. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. Lancet. 17 janv 2009;373(9659):234- 239.
5. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. Br J Psychiatry J Ment Sci. févr 2010;196(2):92- 95.
6. Owoeye O, Kingston T, Scully PJ, Baldwin P, Browne D, Kinsella A, et al. Epidemiological and clinical characterization following a first psychotic episode in major depressive disorder: comparisons with schizophrenia and bipolar I disorder in the Cavan-Monaghan First Episode Psychosis Study (CAMFEPS). Schizophr Bull. juill 2013;39(4):756- 765.
7. Cuesta MJ, García de Jalón E, Campos MS, Ibáñez B, Sánchez-Torres AM, Peralta V. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. Schizophr Res. nov 2012;141(2-3):222- 227.
8. Bender S, Weisbrod M, Resch F. Which perspectives can endophenotypes and biological markers offer in the early recognition of schizophrenia? J Neural Transm. 1 sept 2007;114(9):1199- 1215.
9. Wyatt RJ. Neuroleptics and the Natural Course of Schizophrenia. Schizophr Bull. 1 janv 1991;17(2):325- 351.
10. Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. Mol Psychiatry. mai 2008;13(5):470- 479.
11. Van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. Nature. 11 nov 2010;468(7321):203- 212.
12. Torrey EF, Rawlings R, Yolken R. The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. Schizophr Res. 30 nov 2000;46(1):17- 23.
13. Vilain J, Galliot A-M, Durand-Roger J, Leboyer M, Llorca P-M, Schürhoff F, et al. [Environmental risk factors for schizophrenia: a review]. L'Encéphale. févr 2013;39(1):19- 28.

14. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol.* oct 2012;72(10):1272 - 1276.
15. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry.* juill 2013;70(7):677 - 685.
16. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry.* mars 2010;167(3):261 - 280.
17. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* mai 2012;38(3):642 - 647.
18. Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, Richard J-R, Delavest M, Godin O, et al. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *J Affect Disord.* juin 2013;148(2-3):444 - 448.
19. Okusaga O, Yolken RH, Langenberg P, Lapidus M, Arling TA, Dickerson FB, et al. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *J Affect Disord.* avr 2011;130(1-2):220 - 225.
20. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Krivogorsky B, et al. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 15 mars 2004;55(6):588 - 593.
21. Dickerson F, Kirkpatrick B, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. Deficit schizophrenia: association with serum antibodies to cytomegalovirus. *Schizophr Bull.* avr 2006;32(2):396 - 400.
22. Brown AS, Deicken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Penner JD, et al. Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. *Schizophr Res.* mars 2009;108(1-3):285 - 287.
23. Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Deicken RF, Penner JD, et al. Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry.* juin 2009;166(6):683 - 690.
24. Houenou J, d'Albis M-A, Daban C, Hamdani N, Delavest M, Lepine JP, et al. Cytomegalovirus seropositivity and serointensity are associated with hippocampal volume and verbal memory in schizophrenia and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3 janv 2014;48:142 - 148.
25. Carter CJ. Schizophrenia Susceptibility Genes Directly Implicated in the Life Cycles of Pathogens: Cytomegalovirus, Influenza, Herpes simplex, Rubella, and *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Bull.* 1 nov 2009;35(6):1163 - 1182.
26. Leboyer M, Tamouza R, Charron D, Faucard R, Perron H. Human endogenous retrovirus type W (HERV-W) in schizophrenia: a new avenue of research at the gene-environment interface. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* mars 2013;14(2):80 - 90.

27. Perron H, Hamdani N, Faucard R, Lajnef M, Jamain S, Daban-Huard C, et al. Molecular characteristics of Human Endogenous Retrovirus type-W in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e201.
28. Suntsova M, Gogvadze EV, Salozhin S, Gaifullin N, Eroshkin F, Dmitriev SE, et al. Human-specific endogenous retroviral insert serves as an enhancer for the schizophrenia-linked gene *PRODH*. *Proc Natl Acad Sci*. 26 nov 2013;110(48):19472- 19477.
29. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 6 août 2009;460(7256):744- 747.
30. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 6 août 2009;460(7256):748- 752.
31. Mexal S, Frank M, Berger R, Adams CE, Ross RG, Freedman R, et al. Differential modulation of gene expression in the NMDA postsynaptic density of schizophrenic and control smokers. *Brain Res Mol Brain Res*. 3 oct 2005;139(2):317- 332.
32. Glatt SJ, Everall IP, Kremen WS, Corbeil J, Sásik R, Khanlou N, et al. Comparative gene expression analysis of blood and brain provides concurrent validation of *SELENBP1* up-regulation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 oct 2005;102(43):15533- 15538.
33. Saetre P, Emilsson L, Axelsson E, Kreuger J, Lindholm E, Jazin E. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains. *BMC Psychiatry*. 2007;7:46.
34. Debnath M, Cannon DM, Venkatasubramanian G. Variation in the major histocompatibility complex [MHC] gene family in schizophrenia: associations and functional implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 5 avr 2013;42:49- 62.
35. Fourgeaud L, Davenport CM, Tyler CM, Cheng TT, Spencer MB, Boulanger LM. MHC class I modulates NMDA receptor function and AMPA receptor trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 déc 2010;107(51):22278- 22283.
36. Czerski PM, Rybakowski F, Kapelski P, Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, et al. Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiology*. 2008;57(1-2):88- 94.
37. Altamura AC, Mundo E, Cattaneo E, Pozzoli S, Dell'osso B, Gennarelli M, et al. The MCP-1 gene (*SCYA2*) and mood disorders: preliminary results of a case-control association study. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(2):126- 131.
38. Zakharyan R, Boyajyan A, Arakelyan A, Melkumova M, Mrazek F, Petrek M. Monocyte chemoattractant protein-1 in schizophrenia: -2518A/G genetic variant and protein levels in Armenian population. *Cytokine*. juin 2012;58(3):351 - 354.

39. Oliveira J, Busson M, Etain B, Jamain S, Hamdani N, Boukouaci W, et al. Polymorphism of Toll-like receptor 4 gene in bipolar disorder. *J Affect Disord.* janv 2014;152-154:395- 402.
40. Debnath M, Busson M, Jamain S, Etain B, Hamdani N, Oliveira J, et al. The HLA-G low expressor genotype is associated with protection against bipolar disorder. *Hum Immunol.* mai 2013;74(5):593- 597.
41. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry.* août 2009;70(8):1078- 1090.
42. Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, Goldstein TR, Esposito-Smythers C, Strober MA, et al. Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* déc 2008;69(12):1953- 1959.
43. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 1 déc 2012;141(1):1 - 10.
44. Hepgul N, Pariante CM, Dipasquale S, DiForti M, Taylor H, Marques TR, et al. Childhood maltreatment is associated with increased body mass index and increased C-reactive protein levels in first-episode psychosis patients. *Psychol Med.* sept 2012;42(9):1893- 1901.
45. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 21 févr 2013;1- 22.
46. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 9 mai 2007;31(4):952- 955.
47. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res.* 15 janv 1997;66(1):1 - 11.
48. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 1 oct 2011;70(7):663- 671.
49. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Biol Psychiatry.* 1 juill 2013;74(1):15- 25.
50. Miller BJ, Gassama B, Sebastian D, Buckley P, Mellor A. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 15 mai 2013;73(10):993- 999.
51. Nikkila H, Müller K, Ahokas A, Miettinen K, Andersson LC, Rimón R. Abnormal distributions of T-lymphocyte subsets in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* févr 1995;14(3):215- 221.

52. Nikkilä HV, Mäkelä K, Ahokas A, Miettinen K, Rimón R, Andersson LC. Accumulation of Macrophages in the CSF of Schizophrenic Patients During Acute Psychotic Episodes. *Am J Psychiatry*. 1 nov 1999;156(11):1725-1729.
53. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen L van der, Beumer W, Versnel MA, et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. janv 2010;10(1):59-76.
54. Tremblay M-È, Stevens B, Sierra A, Wake H, Bessis A, Nimmerjahn A. The role of microglia in the healthy brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 9 nov 2011;31(45):16064-16069.
55. Kaindl AM, Degos V, Peineau S, Gouadon E, Chhor V, Loron G, et al. Activation of microglial N-methyl-D-aspartate receptors triggers inflammation and neuronal cell death in the developing and mature brain. *Ann Neurol*. oct 2012;72(4):536-549.
56. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med Hypotheses*. août 1995;45(2):135-141.
57. Schwarz MJ, Müller N, Riedel M, Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med Hypotheses*. avr 2001;56(4):483-486.
58. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. juin 2009;63(3):257-265.
59. Ezeoke A, Mellor A, Buckley P, Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res*. oct 2013;150(1):245-251.
60. Rose NR. Characteristics of Autoimmune Disease. *J Invest Dermatol*. mai 1991;96(s5):87S-87S.
61. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2014;75(4):300-306.
62. Henneberg AE, Horter S, Ruffert S. Increased prevalence of antibrain antibodies in the sera from schizophrenic patients. *Schizophr Res*. déc 1994;14(1):15-22.
63. Saunders JC, Muchmore E. Phenothiazine effect on human antibody synthesis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. janv 1964;110:84-89.
64. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res*. 1 août 2003;62(3):237-244.
65. Goodwin DG, Strobl JS, Lindsay DS. Evaluation of five antischizophrenic agents against *Toxoplasma gondii* in human cell cultures. *J Parasitol*. févr 2011;97(1):148-151.

66. Fond G, Macgregor A, Tamouza R, Hamdani N, Meary A, Leboyer M, et al. Comparative analysis of anti-toxoplasmic activity of antipsychotic drugs and valproate. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* mars 2014;264(2):179- 183.
67. Amsterdam JD, Maislin G, Rybakowski J. A possible antiviral action of lithium carbonate in herpes simplex virus infections. *Biol Psychiatry.* 15 févr 1990;27(4):447- 453.
68. Kristiansen JE, Andersen LP, Vestergaard BF, Hvidberg EF. Effect of selected neuroleptic agents and stereo-isomeric analogues on virus and eukaryotic cells. *Pharmacol Toxicol.* mai 1991;68(5):399- 403.
69. Tourjman V, Kouassi É, Koué M-È, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* déc 2013;151(1-3):43- 47.
70. Rapaport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry.* 1 août 2001;50(3):217- 224.
71. Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon- γ -induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res.* mai 2007;92(1-3):108- 115.
72. Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, Horikawa H, Suzuki SO, Seki Y, et al. Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca²⁺ regulation in vitro. *J Neurochem.* juill 2008;106(2):815- 825.
73. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int.* août 2013;33(8):1923- 1932.
74. Goh T, Dhillon R, Bastiampillai T. Manic induction with interferon alpha therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* nov 2011;45(11):1004.
75. Garcia-Parés G, Domenech C, Gil M. Psychosis induced by interferon-alpha. *Psychosomatics.* oct 2002;43(5):428- 429.
76. McGregor L, Saunders SA, Hunter JA, Murphy E. Acute psychosis in three patients receiving anti-tumour necrosis factor- α therapy. *Rheumatology.* 8 janv 2008;47(8):1254- 1255.
77. SELIKOFF IJ, ROBITZEK EH. Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis Chest.* avr 1952;21(4):385- 438.
78. Müller N, Myint A-M, Krause D, Weidinger E, Schwarz MJ. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 5 avr 2013;42:146- 153.
79. Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand.* mars 2014;129(3):163- 179.

80. Müller N, Ulmschneider M, Scheppach C, Schwarz MJ, Ackenheil M, Möller H-J, et al. COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2004;254(1):14- 22.
81. Knight JG, Menkes DB, Highton J, Adams DD. Rationale for a trial of immunosuppressive therapy in acute schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 23 janv 2007;12(5):424- 431.
82. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* janv 2013;70(1):31- 41.
83. Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol.* 1 avr 2011;258(4):686- 688.
84. Kalia LV, Kalia SK, Salter MW. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol.* août 2008;7(8):742- 755.
85. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci.* juin 2013;14(6):383- 400.
86. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: The final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull.* 30 sept 2010;83(3-4):108- 121.
87. Leonard AS, Bayer K-U, Merrill MA, Lim IA, Shea MA, Schulman H, et al. Regulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II docking to N-methyl-D-aspartate receptors by calcium/calmodulin and alpha-actinin. *J Biol Chem.* 13 déc 2002;277(50):48441- 48448.
88. Wenthold RJ, Prybylowski K, Standley S, Sans N, Petralia RS. Trafficking of NMDA receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:335- 358.
89. Lim IA, Hall DD, Hell JW. Selectivity and promiscuity of the first and second PDZ domains of PSD-95 and synapse-associated protein 102. *J Biol Chem.* 14 juin 2002;277(24):21697- 21711.
90. Dalva MB, Takasu MA, Lin MZ, Shamah SM, Hu L, Gale NW, et al. EphB receptors interact with NMDA receptors and regulate excitatory synapse formation. *Cell.* 8 déc 2000;103(6):945- 956.
91. Moghaddam B, Javitt D. From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology.* janv 2012;37(1):4- 15.
92. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett.* déc 1980;20(3):379- 382.

93. Frye MA, Tsai GE, Huggins T, Coyle JT, Post RM. Low Cerebrospinal Fluid Glutamate and Glycine in Refractory Affective Disorder. *Biol Psychiatry*. 15 janv 2007;61(2):162- 166.
94. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*. sept 2007;13(9):1102- 1107.
95. Stauffer VL, Baygani SK, Kinon BJ, Krikke-Workel JO. A Short-Term, Multicenter, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study of a Metabotropic Glutamate 2/3 Receptor Agonist Using an Electronic Patient-Reported Outcome Device in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 8 juill 2014;
96. Begni S, Moraschi S, Bignotti S, Fumagalli F, Rilloso L, Perez J, et al. Association between the G1001C polymorphism in the GRIN1 gene promoter region and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2003;53(7):617- 619.
97. Martucci L, Wong AHC, De Luca V, Likhodi O, Wong GWH, King N, et al. N-methyl-d-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophr Res*. juin 2006;84(2-3):214- 221.
98. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*. juill 2008;40(7):827- 834.
99. Qin S, Zhao X, Pan Y, Liu J, Feng G, Fu J, et al. An association study of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) and NR2B subunit gene (GRIN2B) in schizophrenia with universal DNA microarray. *Eur J Hum Genet EJHG*. juill 2005;13(7):807- 814.
100. Kristiansen LV, Huerta I, Beneyto M, Meador-Woodruff JH. NMDA receptors and schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol*. févr 2007;7(1):48- 55.
101. Iasevoli F, Tomasetti C, Buonaguro EF, de Bartolomeis A. The glutamatergic aspects of schizophrenia molecular pathophysiology: role of the postsynaptic density, and implications for treatment. *Curr Neuropharmacol*. mai 2014;12(3):219- 238.
102. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. nov 2004;9(11):984- 997, 979.
103. Lane H-Y, Lin C-H, Green MF, Helleman G, Huang C-C, Chen P-W, et al. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry*. déc 2013;70(12):1267- 1275.
104. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*. 12 févr 2009;457(7231):910- 914.
105. Pinard E, Alanine A, Alberati D, Bender M, Borroni E, Bourdeaux P, et al. Selective GlyT1 inhibitors: discovery of [4-(3-fluoro-5-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl][5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-

- methylethoxy)phenyl]methanone (RG1678), a promising novel medicine to treat schizophrenia. *J Med Chem.* 24 juin 2010;53(12):4603- 4614.
106. Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M, et al. Effect of Bitopertin, a Glycine Reuptake Inhibitor, on Negative Symptoms of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Proof-of-Concept Study. *JAMA Psychiatry.* 1 juin 2014;71(6):637- 646.
107. Bugarski-Kirola D, Wang A, Abi-Saab D, Blättler T. A phase II/III trial of bitopertin monotherapy compared with placebo in patients with an acute exacerbation of schizophrenia - results from the CandleLyte study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* juill 2014;24(7):1024- 1036.
108. Labrie V, Wong AHC, Roder JC. Contributions of the D-serine pathway to schizophrenia. *Neuropharmacology.* mars 2012;62(3):1484- 1503.
109. Hashimoto K, Fujita Y, Horio M, Kunitachi S, Iyo M, Ferraris D, et al. Co-administration of a D-amino acid oxidase inhibitor potentiates the efficacy of D-serine in attenuating prepulse inhibition deficits after administration of dizocilpine. *Biol Psychiatry.* 15 juin 2009;65(12):1103- 1106.
110. Shih AY, Erb H, Sun X, Toda S, Kalivas PW, Murphy TH. Cystine/glutamate exchange modulates glutathione supply for neuroprotection from oxidative stress and cell proliferation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 11 oct 2006;26(41):10514- 10523.
111. Steullet P, Cabungcal JH, Monin A, Dwir D, O'Donnell P, Cuenod M, et al. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: A « central hub » in schizophrenia pathophysiology? *Schizophr Res.* 4 juill 2014;
112. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJH, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* janv 2014;40(1):181- 191.
113. Spear N, Gadiant RA, Wilkins DE, Do M, Smith JS, Zeller KL, et al. Preclinical profile of a novel metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulator. *Eur J Pharmacol.* 1 juin 2011;659(2-3):146- 154.
114. Parmentier-Batteur S, O'Brien JA, Doran S, Nguyen SJ, Flick RB, Uslaner JM, et al. Differential effects of the mGluR5 positive allosteric modulator CDPPE in the cortex and striatum following repeated administration. *Neuropharmacology.* mars 2012;62(3):1453- 1460.
115. Parmentier-Batteur S, Hutson PH, Menzel K, Uslaner JM, Mattson BA, O'Brien JA, et al. Mechanism based neurotoxicity of mGlu5 positive allosteric modulators- development challenges for a promising novel antipsychotic target. *Neuropharmacology.* juill 2014;82:161- 173.
116. Berretta S. Extracellular matrix abnormalities in schizophrenia. *Neuropharmacology.* mars 2012;62(3):1584- 1597.
117. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev.* oct 2009;61(2):105- 123.

118. Maeng S, Zarate CA. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. *Curr Psychiatry Rep.* déc 2007;9(6):467- 474.
119. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 20 juill 2014;
120. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* janv 2008;9(1):46- 56.
121. Steiner J, Bogerts B, Sarnyai Z, Walter M, Gos T, Bernstein H-G, et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* oct 2012;13(7):482- 492.
122. Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? *Schizophr Bull.* mai 2007;33(3):652- 653.
123. Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindström LH, Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2 nov 2001;313(1-2):96- 98.
124. Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, Paulson L, Blennow K, Lindström LH, et al. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 15 déc 2005;80(2-3):315- 322.
125. Myint A-M, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord.* févr 2007;98(1-2):143- 151.
126. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry.* avr 2010;15(4):393- 403.
127. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25- 36.
128. Brierley JB, Corsellis J a. N, Hierons R, Nevin S. Subacute Encephalitis of Later Adult Life. Mainly Affecting the Limbic Areas. *Brain.* 9 janv 1960;83(3):357- 368.
129. Corsellis J a. N, Goldberg GJ, Norton AR. « limbic Encephalitis » and Its Association with Carcinoma. *Brain.* 9 janv 1968;91(3):481- 496.
130. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and Rhombencephalitis. *BMJ.* 14 juill 1951;2(4723):77- 81.

131. Merwick A, Dalmau J, Delanty N. Insights into antibody-associated encephalitis-Bickerstaff's 1950's papers revisited. *J Neurol Sci.* 15 nov 2013;334(1-2):167- 168.
132. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* avr 2010;257(4):509- 517.
133. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* oct 2005;58(4):594- 604.
134. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* déc 2008;7(12):1091- 1098.
135. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):835- 44.
136. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.* août 2010;9(8):776- 785.
137. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 27 juill 2010;133(9):2734- 2748.
138. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* avr 2009;65(4):424- 434.
139. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine J-C, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology.* 2011;77(18):1698- 701.
140. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* janv 2010;9(1):67- 76.
141. Mas N, Saiz A, Leite MI, Waters P, Baron M, Castaño D, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 12 janv 2011;82(12):1399- 1401.
142. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2012;54(7):899- 904.
143. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-

- NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* févr 2013;12(2):157- 165.
144. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* janv 2011;10(1):63- 74.
 145. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* déc 2008;7(12):1091- 1098.
 146. Caplan JP, Binius T, Lennon VA, Pittock SJ, Rao MS. Pseudopseudoseizures: conditions that may mimic psychogenic non-epileptic seizures. *Psychosomatics.* déc 2011;52(6):501- 506.
 147. Lamarque M, Psimaras D, Ducray F, Pelieu I, Sonnevile R, Demeret S, et al. Encéphalites auto-immunes à anticorps anti-récepteurs NMDA, une cause fréquente d'encéphalite en réanimation. *Réanimation SRLF.* 19 avr 2011;
 148. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 1 sept 2013;70(9):1133- 1139.
 149. Di Capua D, García-Ptacek S, García-García ME, Abarrategui B, Porta-Etessam J, García-Morales I. Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* déc 2013;15(4):461- 464.
 150. Iizuka T, Yoshii S, Kan S, Hamada J, Dalmau J, Sakai F, et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol.* oct 2010;257(10):1686- 1691.
 151. Kataoka H, Dalmau J, Taoka T, Ueno S. Reduced N-acetylaspartate in the basal ganglia of a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 avr 2009;24(5):784- 786.
 152. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 12 févr 2008;70(7):504- 511.
 153. Pillai SC, Gill D, Webster R, Howman-Giles R, Dale RC. Cortical hypometabolism demonstrated by PET in relapsing NMDA receptor encephalitis. *Pediatr Neurol.* sept 2010;43(3):217- 220.
 154. Maeder-Ingvar M, Prior JO, Irani SR, Rey V, Vincent A, Rossetti AO. FDG-PET hyperactivity in basal ganglia correlating with clinical course in anti-NMDA-R antibodies encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2 janv 2011;82(2):235- 236.
 155. Llorens V, Gabilondo I, Gómez-Esteban JC, Agundez M, Mendibe M, Bergara JC, et al. Abnormal multifocal cerebral blood flow on Tc-99m HMPAO SPECT in a patient with anti-NMDA-receptor encephalitis. *J Neurol.* 30 mars 2010;257(9):1568- 1569.

156. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* févr 2014;13(2):167- 177.
157. Kozora E, West SG, Maier SF, Filley CM, Arciniegas DB, Brown M, et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *J Neurol Sci.* 15 août 2010;295(1-2):87- 91.
158. Kumakura A, Miyajima T, Fujii T, Takahashi Y, Ito M. A patient with epilepsy partialis continua with anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ antibodies. *Pediatr Neurol.* août 2003;29(2):160- 163.
159. Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Kondo N, Shimomura J, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRepsilon2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 5:152- 158.
160. Deakin J, Lennox BR, Zandi MS. Antibodies to the N-methyl-d-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biol Psychiatry.* 15 févr 2014;75(4):284- 291.
161. Mackay G, Ahmad K, Stone J, Sudlow C, Summers D, Knight R, et al. NMDA receptor autoantibodies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol.* sept 2012;259(9):1979- 1981.
162. Braakman HMH, Moers-Hornikx VMP, Arts BMG, Hupperts RMM, Nicolai J. Pearls & Oy-sters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 7 sept 2010;75(10):e44- 46.
163. Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry.* 3 sept 2013;
164. Blanpied TA, Clarke RJ, Johnson JW. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 30 mars 2005;25(13):3312- 3322.
165. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2009;28(12):1421- 1429.
166. Prüss H, Finke C, Hölzje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol.* déc 2012;72(6):902- 911.
167. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bönstrup M, Havemeister S, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology.* 29 oct 2013;81(18):1637- 1639.
168. Höftberger R, Armangue T, Leypoldt F, Graus F, Dalmau J. Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-

methyl-Daspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol.* août 2013;32(4):251- 254.

169. Moscato EH, Jain A, Peng X, Hughes EG, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Mechanisms underlying autoimmune synaptic encephalitis leading to disorders of memory, behavior and cognition: insights from molecular, cellular and synaptic studies. *Eur J Neurosci.* juill 2010;32(2):298- 309.
170. Huber JD, Witt KA, Hom S, Egleton RD, Mark KS, Davis TP. Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* mars 2001;280(3):H1241- 1248.
171. Rabchevsky AG, Degos JD, Dreyfus PA. Peripheral injections of Freund's adjuvant in mice provoke leakage of serum proteins through the blood-brain barrier without inducing reactive gliosis. *Brain Res.* 19 juin 1999;832(1-2):84- 96.
172. Esposito P, Chandler N, Kandere K, Basu S, Jacobson S, Connolly R, et al. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. *J Pharmacol Exp Ther.* déc 2002;303(3):1061- 1066.
173. Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 janv 2006;103(3):678- 683.
174. Neuwelt EA, Barnett PA, Hellström I, Hellström KE, Beaumier P, McCormick CI, et al. Delivery of melanoma-associated immunoglobulin monoclonal antibody and Fab fragments to normal brain utilizing osmotic blood-brain barrier disruption. *Cancer Res.* 1 sept 1988;48(17):4725- 4729.
175. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 28 avr 2010;30(17):5866- 5875.
176. Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, Georges F, Rogemond V, Didelot A, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain J Neurol.* mai 2012;135(Pt 5):1606- 1621.
177. Zhang Q, Tanaka K, Sun P, Nakata M, Yamamoto R, Sakimura K, et al. Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol Dis.* janv 2012;45(1):610- 615.
178. Petralia RS, Wang Y-X, Wenthold RJ. Internalization at glutamatergic synapses during development. *Eur J Neurosci.* déc 2003;18(12):3207- 3217.
179. Triller A, Choquet D. Surface trafficking of receptors between synaptic and extrasynaptic membranes: and yet they do move! *Trends Neurosci.* mars 2005;28(3):133- 139.
180. Henderson JT, Georgiou J, Jia Z, Robertson J, Elowe S, Roder JC, et al. The receptor tyrosine kinase EphB2 regulates NMDA-dependent synaptic function. *Neuron.* 20 déc 2001;32(6):1041- 1056.

181. Nolt MJ, Lin Y, Hruska M, Murphy J, Sheffler-Colins SI, Kayser MS, et al. EphB controls NMDA receptor function and synaptic targeting in a subunit-specific manner. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 6 avr 2011;31(14):5353- 5364.
182. Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. Prevalence of anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 13 déc 2013;1- 13.
183. Wandinger K-P, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol*. févr 2011;231(1-2):86- 91.
184. Masdeu JC, González-Pinto A, Matute C, Ruiz De Azúa S, Palomino A, De Leon J, et al. Serum IgG antibodies against the NR1 subunit of the NMDA receptor not detected in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. oct 2012;169(10):1120- 1121.
185. Creten C, van der Zwaan S, Blankespoor RJ, Maatkamp A, Nicolai J, van Os J, et al. Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. *Lancet*. 2 juill 2011;378(9785):98.
186. Scott O, Richer L, Forbes K, Sonnenberg L, Currie A, Eliyashevskaya M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: an unusual cause of autistic regression in a toddler. *J Child Neurol*. mai 2014;29(5):691- 694.
187. Choe C, Karamatskos E, Schattling B, Leypoldt F, Liuzzi G, Gerloff C, et al. A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 30 juill 2013;208(2):194- 196.
188. Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse n -methyl-d-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: Specific relevance of igg nr1a antibodies for distinction from n -methyl-d-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 1 mars 2013;70(3):271- 278.
189. Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Boku S, Ito W, Tokunaga J, et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry*. 8 mai 2012;12:37.
190. Busse S, Busse M, Brix B, Probst C, Genz A, Bogerts B, et al. Seroprevalence of n-methyl-d-aspartate glutamate receptor (NMDA-R) autoantibodies in aging subjects without neuropsychiatric disorders and in dementia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1- 6.
191. Prüss H, Hölzje M, Maier N, Gomez A, Buchert R, Harms L, et al. IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology*. 29 mai 2012;78(22):1743- 1753.
192. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol*. 1 avr 2012;259(4):622- 629.
193. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against

- NMDA receptors. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* mai 2005;12(5):392- 398.
194. Dickerson F, Stallings C, Vaughan C, Origoni A, Khushalani S, Yolken R. Antibodies to the glutamate receptor in mania. *Bipolar Disord.* 2012;14(5):547- 53.
 195. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Katsafanas E, Khushalani S, et al. A combined marker of inflammation in individuals with mania. *PloS One.* 2013;8(9):e73520.
 196. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biol Psychiatry.* 15 avr 2008;63(8):801- 808.
 197. Bechter K. Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 5 avr 2013;42:71- 91.
 198. Titulaer MJ, Dalmau J. Antibodies to NMDA receptor, blood-brain barrier disruption and schizophrenia: a theory with unproven links. *Mol Psychiatry.* 25 mars 2014;
 199. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation.* 1 avr 2013;10:43.
 200. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol.* août 2011;10(8):759- 772.

VII- Annexes

1- Annexe 1 : Test NMDAr en cell-based assay sur cellules vivantes

Jour 0 : Culture des cellules

- Dans une plaque de 24 puits, incuber des lamelles de verres stériles avec de la poly-L-Lysine pendant 30 minutes
- Rincer 3 fois à l'eau stérile
- Plater les cellules HEK à 80 000 cellules par puit avec du milieu DMEM + 10% de SVF (sérum de veau foetal)
- Incuber à 37°C dans un incubateur avec 5% de CO₂

Jour 1 : Transfection

- Transfecter les cellules avec l'ADN codant pour la sous-unité NR1 du récepteur NMDA couplé à la GFP ainsi que la sous-unité NR2b, en utilisant le kit de lipofectamine LTX (Invitrogen) :

NR1-GFP	0,375 µl / puit
NR2b	0,300 µl / puit
DMEM	100 µl / puit
Reagent plus	0,500 µl / puit
Incubation 5 minutes à température ambiante	
Liopectamine	1, 250 µl / puit
Incubation 30 minutes à température ambiante	

- Remplacer le milieu de culture par 400 µl de DMEM + kétamine (500 µM) et 100 µl du mix de transfection

Jour 2 : Changement du milieu

- Remplacer le milieu de culture par 500 µl de DMEM + 10 % de SVF

Jour 3 : Test avec le sérum

- Diluer les échantillons au 1/10^{ème} dans du DMEM-HEPES-BSA 1%-NGS 5 % (Normal Goat Serum), centrifuger 5 min à 10 K rpm
- Aspirer le surnageant et laver deux fois avec 300 µl de DMEM-HEPES
- Ajouter les dilutions dans les puits et incuber 4h à 22°C
- Laver 5 fois avec 300 µl de solution de lavage (DMEM-HEPES)
- Fixer les cellules avec du PBS + paraformaldéhyde 1 % pendant 15 minutes à température ambiante

- Laver 3 fois avec 300 µl de DMEM-HEPES
- Ajouter la solution de l'anticorps secondaire (Cy³ goat anti-human) dilué au 1/1200^{ème} et le DAPI dilué au 1/200^{ème} dans la solution de dilution
- Incuber une heure à température ambiante à l'obscurité
- Laver deux fois avec la solution de lavage puis 3 fois avec 300 µl de PBS
- Faire un montage lame/lamelle puis observer au microscope à fluorescence

2- Annexe 2 : Maladies auto-immunes et auto-anticorps

« périphériques »

Anticorps	Méthode dosage	Seuil détection	Maladies auto-immunes
AAN	IF	1/80	Connectivites : Lupus, Gougerot-Sjögren, Polymyosite, Sclérodermie...
Anti-tissus	IF	1/40	Hépatites auto-immunes, Cirrhose biliaire primitive
ANCA	IF	1/40	Vascularites : Wegener, Churg et Strauss, Polyangéite microscopique
Anti-TPO	Chorus™	> 38,5 IU/mL	Thyroïdite d'Hashimoto
Anti-TG	Chorus™	> 71,5 IU/mL	Thyroïdite d'Hashimoto
Anti-Insuline	Chorus™	> 18 IU/mL	Diabète de type 1
Anti-FI	Chorus™	> 18 IU/mL	Anémie de Biermer
Anti-Tg G	Chorus™	> 12 IU/mL	Maladie cœliaque

Résumé :

La schizophrénie est une pathologie sévère dont les mécanismes étiopathogéniques restent mal connus. L'hypothèse de mécanismes auto-immuns pathogènes dans les psychoses est confortée par de nombreux travaux. Une inflammation périphérique ou une neuroinflammation de bas grade sont susceptibles de contribuer à l'hypofonctionnement du récepteur glutamatergique NMDA qui est un mécanisme central dans la schizophrénie. Les encéphalites à anticorps anti-récepteur NMDA constituent un sujet passionnant pour étudier le rôle de processus auto-immuns dans la genèse de symptômes psychotiques. Cette maladie est associée de façon spécifique à des IgG anti-NR1 dans le LCR, induisant une diffusion hors de la synapse et une endocytose du récepteur. L'existence de formes psychiatriques pures et de ces anticorps dans le sérum de patients schizophrènes suggèrent que certains cas de schizophrénies pourraient être considérés comme des encéphalites frustrées. Dans notre étude, 5 patients (12,5%) sur 40 ayant un premier épisode de psychose présentaient des IgG anti-NR1 sériques, confirmant les résultats de précédentes études réalisées dans la schizophrénie. Alors que les effets pathogènes sont bien démontrés dans les encéphalites, l'implication de ces marqueurs dans la genèse des symptômes psychotiques dans la schizophrénie est débattue et leur pathogénicité doit être établie. L'identification de caractéristiques cliniques ou paracliniques chez les individus qui en sont porteurs pourraient permettre de proposer des thérapeutiques plus proches des mécanismes étiopathogéniques en cause.

Title : ANTIBODIES ANTI-NMDA RECEPTOR IN FIRST EPISODE OF PSYCHOSIS**A pathogenic biomarker in dysimmune psychosis ?****Abstract :**

Schizophrenia is a severe disease whose etiopathogenic mechanisms remaining poorly understood. The autoimmune hypothesis in psychosis is supported by many studies. Peripheral inflammation or low-grade neuroinflammation may contribute to glutamatergic NMDA receptor hypofunction which is a core mechanism in schizophrenia. Anti-NMDA receptor limbic encephalitis is an outstanding topic to study the role of autoimmune process in the genesis of psychotic symptoms. This condition is associated with specific IgG anti-NR1 in CSF inducing NMDA receptor diffusion out of the synapse and endocytosis. Isolated psychiatric form of the disease or anti-NMDA-R antibodies detection in the sera of schizophrenic cases may suggest that some schizophrenic patients could be considered as mild-encephalitis. In our study, 5 patients (12.5%) of 40 with a first-episode of psychosis were seropositive for IgG anti-NR1 validating precedent studies in schizophrenia. While the pathogenic effects are clearly demonstrated in encephalitis, the involvement of these markers in the genesis of psychotic symptoms in schizophrenia is debated and their pathogenicity remains to be established. The identification of clinical or paraclinical features in carriers could provide new therapeutic approach aiming pathogenic mechanisms.

Mots-clés : Premier épisode psychotique, Schizophrénie, Encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate, Auto-immunité

Keywords : First-episode psychosis, Schizophrenia, Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis, Autoimmunity

Adresse de la faculté d'origine :

Faculté de médecine Paris Descartes, Université Paris Descartes (Paris 5) ,15 rue de l'Ecole de Médecine, 75006, Paris

